EXPOSÉ DES TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DR MAURICE DOYON



LYON
A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ
4, RUE GENTIL, 4
—
Juin 1907

TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en médecine de la Faculté de Lyon, 1891.
Licencié ès sciences naturelles de la Faculté des sciences de Lyon.
Docteur ès sciences naturelles de la Faculté des sciences de Paris, 1893.

FONCTIONS DANS L'ENSEIGNEMENT

Préparateur du laboratoire de zoologie à la Faculté de médecine de Lyon, de 1886 à 1887.
Préparateur du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Lyon, 1887 à 1892.
Chef de travaux pratiques du laboratoire de physiologie de la Faculté de médecine de Lyon depuis 1892.
Agrégé de physiologie en 1895.
Chargé d'un cours complémentaire depuis 1901.
Professeur adjoint en 1903.

SERVICES HOSPITALIERS

Externe des hôpitaux de Lyon, pendant deux ans. Concours 1885.
Interne des hôpitaux de Lyon, pendant quatre ans. Concours 1887. Prix Bonnet.

DISTINCTIONS. — SOCIÉTÉS SAVANTES

Lauréat des Hôpitaux de Lyon: prix Bonnet, concours d'internat, 1887.
Lauréat de la Faculté de médecine de Lyon: prix de thèse, médaille d'argent, 1891.
Lauréat de l'Institut (Académie des sciences) : prix Bréant, 1899.
Lauréat de l'Académie de médecine : prix Bourceret, 1899.
Membre correspondant de la Société de Biologie de Paris, 1891.
Membre de la Société médicale des hôpitaux de Lyon.

LABORATOIRES D'ÉTUDES

Depuis vingt ans je travaille sous la direction ou aux côtés de mon maître, le professeur Morat. J'ai étudié la bactériologie et la chimie biologique sous la direction des professeurs Arloing et Hugounenq.

OUVRAGES D'ENSEMBLE

I. **Le Tétanos**. (Etiologie, pathogénie, diagnostic, pronostic, traitement.) (En collaboration avec J. Courmont.) Actualités médicales, 1899, 95 pages, 4 figures.

II. **Traité de Physiologie.** (En collaboration avec J.-P. Morat). 5 vol. gr. in-8°. Masson et Cie.

Volumes parus :

Tome I. **Fonctions élémentaires**, 194 figures.
Prolégomènes. Contraction et autres manifestations énergétiques analogues à la contraction, par J.-P. Morat.
Sécrétion. Milieu intérieur (sang, lymphe, liquide céphalo-rachidien), par M. Doyon.

Tome II. **Fonctions d'innervation**, par J.-P. Morat, 263 figures.

Tome III. **Fonctions de nutrition**, 173 figures.
Circulation, par M. Doyon.
Calorification, par J.-P. Morat.

Tome IV. **Fonctions de nutrition** *(suite)*, 167 figures.
Respiration ; excrétion, par J.-P. Morat.
Digestion ; absorption, par M. Doyon.

Volume en préparation :

Tome V. **Fonctions de relation.**
Organes des sens, par J.-P. Morat.
La génération, par M. Doyon.

NOTES ET MÉMOIRES

I. — SUBSTANCES TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUSES

I. ADRÉNALINE

Action sur les canaux et réservoirs contractiles. — L'adrénaline en injection intra-veineuse provoque en général : la décontraction et la cessation des mouvements de la vessie, la contraction des muscles bronchiques, de la vésicule biliaire, du cholédoque, de l'œsophage, de l'intestin grêle ; l'estomac tantôt se décontracte, tantôt se contracte.

Toutes mes expériences ont été faites sur le chien, curarisé à la dose limite. Pour enregistrer les mouvements de l'intestin, de l'estomac et de l'œsophage, jai introduit une ampoule dans chacun de ces organes ; l'ampoule était distendue par de l'eau et reliée à un tube vertical mis en communication avec un tambour de Marey ; dans la vessie, j'ai remplacé l'ampoule par une sonde solidement liée sur le col. Pour étudier la contraction des muscles bronchiques, j'ai pratiqué à l'animal en expérience une large ouverture au thorax, isolé la bronche gauche et introduit dans cette bronche une canule en verre ; la canule était liée solidement. Puis le poumon gauche, modérément distendu avec l'air, était relié à un manomètre à eau muni d'un flotteur en bougie ; l'eau ne doit pas arriver au contact du tissu pulmonaire. On pratique la respiration artificielle par la trachée. Un seul poumon suffit parfaitement à maintenir l'animal en vie. Pour enregistrer les mouvements de la vésicule biliaire on introduit dans cet organe, par le fond, une ampoule en baudruche ; l'ampoule est distendue avec de l'eau et reliée à un manomètre à eau muni d'un flotteur en bougie. J'ai constaté les contractions du cholédoque en introduisant une canule par la vésicule profondément dans le canal cystique et en faisant couler, à travers le canal, de l'huile sous une pression constante. On suit sur une règle horizontale le déplacement de la colonne d'huile ; chaque demi-centimètre parcouru est noté au moyen d'un signal électro-magnétique de Desprez. (Cette méthode a été indiquée par M. Morat pour l'étude des canaux excréteurs. Je l'ai appliquée à l'étude des voies biliaires et des influences nerveuses qui régissent les mouvements de ces organes.) L'adrénaline provoque l'arrêt prolongé de l'écoulement de l'huile.

Le fait que l'adrénaline provoque parallèlement la décontraction d'un organe, et la contraction d'un autre organe semble indiquer que cette substance n'agit pas sur la fibre musculaire et vient à l'appui des expériences qui démontrent l'existence de nerfs inhibiteurs.

Société de Biologie, 1902, p. 147. *Société médicale des hôpitaux*, janvier 1903.

II. ACIDE ARSENIEUX

Résistance à l'acide arsénieux. — Dans le but de produire des lésions hépatiques j'ai essayé l'action de diverses préparations arsenicales et notamment de l'acide arsénieux cristallisé. J'ai constaté à ce propos que l'acide arsénieux peut ne pas être absorbé chez le chien par l'intestin.

L'acide arsénieux a été administré à l'état solide, soit par la voie stomacale soit par la voie sous-cutanée. Par l'estomac, la poudre a été donnée, soit au moyen d'une sonde, après avoir été broyée avec de l'huile, soit incluse dans des morceaux de viande.

Dans un cas, un chien de 10 kilogrammes a reçu chaque jour, pendant quatre mois, un gramme d'acide arsénieux solide par la sonde. L'animal n'a jamais présenté le moindre trouble; à la fin de l'expérience il avait engraissé de 2 kilogrammes. Dans le foie, le cerveau, les poils lavés de cet animal tué par saignée, l'analyse chimique (méthode d'Armand Gautier 1903) n'a pu déceler aucune quantité nettement anormale d'arsenic. Les quantités d'arsenic trouvées pour 100 grammes d'organe frais ont été inférieures à 0 gr. 0001.

J'ai donné à plusieurs reprises à des chiens plusieurs grammes d'acide arsénieux cristallisé — dans un cas, une dose massive de 18 grammes incluse dans des morceaux de viande à un chien de 16 kilogrammes — sans provoquer ni vomissement ni diarrhée, ni le moindre symptôme d'empoisonnement. Par contre, des quantités infiniment moindres d'acide arsénieux introduites sous la peau, provoquaient la mort au bout de quelques jours.

Société de Biologie, 1906, p. 116. En collaboration avec A. Mourt.

III. ATROPINE

1. Action sur la coagulabilité du sang. — L'atropine injectée dans la veine porte rend le sang incoagulable. Mes expériences ont été faites sur le chien. Le poison était injecté dans une veine mésaraïque, sous la forme de sulfate neutre, en solution très concentrée, à la dose de 1 à 3 centigrammes par kilogramme d'animal. L'injection doit être faite avec force et brusquerie, L'état de jeûne ou de digestion est indifférent. L'incoagulabilité n'est pas indéfinie. Le sang recueilli reste absolument liquide pendant quelques heures ou quelques jours, mais il finit toujours par coaguler. Il s'agit donc en définitive d'un simple retard et non d'une incoagulabilité vraie.

Expérience. — Chien de 19 kg. 500. A 11 heures du matin l'animal a fait un repas composé de 500 grammes de viande. A 3 heures on pratique dans une carotide une première prise de sang; le sang recueilli coagule en moins de quatre minutes. On injecte ensuite dans une veine mésaraïque 0,3 de sulfate neutre d'atropine dissous dans 3 centimètre cubes d'eau ; puis on pratique de dix minutes en dix minutes, dans l'autre carotide, trois prises de sang; le sang recueilli dans ces conditions reste liquide pendant plus de trois jours.

Phase pendant laquelle le sang circulant est incoagulable. — La phase pendant laquelle le sang est incoagulable débute presque immédiatement après l'injection et se prolonge souvent pendant deux heures environ.

Expérience. — Chien de 9 kilogrammes en digestion. Injection de 1 décigramme de sulfate neutre d'atropine dans une veine mésaraïque. Prises successives d'échantillons de 10 centimètres cubes de sang. A partir de l'injection les prises sont faites par la même canule.

Moment des prises de sang	Moment de la coagulation des échantillons
17 février 3h43m.	3 heures 45.
— 3 46 (injection)	
— 3 51	Pas encore coagulé le 20 février à 10 heures du matin.
— 3 56	Trouvés coagulés le 20 février à 8 heures du matin.
— 4 1	Id.
— 4 6	Id
— 4 11	Id.
— 4 16	Id.
— 4 21	Id.
— 4 26	Id.
— 4 31	Id.
— 4 36	Trouvés coagulés le 19 février à 2 heures du soir.
— 4 41	Id.
— 4 46	Trouvé coagulé le 18 février à 8 heures du matin
— 4 51	Trouvés coagulés le 19 février à 2 heures du soir.
— 4 56	Id.
— 5 1	Id.
— 5 6	Trouvés coagulés le 18 février à 8 heures du matin.
— 5 11	Id.
— 5 16	Id.
— 5 21	Id.
— 5 26	Id.
— 5 41	Id.

L'incoagulabilité ne dépend pas d'une action directe de l'atropine sur le sang. — Si on reçoit le sang au sortir du vaisseau dans un tube contenant de l'atropine, la coagulation n'est pas sensiblement retardée.

Expérience. — Chien à jeun, âgé de deux à trois mois, du poids de 3 kg 100 On prélève par une carotide deux échantillons de 10 centimètres cubes de sang dans des tubes à essais ; l'un des tubes contenait 1 centimètre cube d'une solution à 10 sur 50 de sulfate neutre d'atropine. On injecte ensuite avec brusquerie dans une veine provenant de l'intestin, 1 centimètre cube de la solution à 10 sur 50 de sulfate neutre d'atropine, puis on prélève plusieurs échantillons de 10 centimètres cubes de sang artériel à des intervalles déterminés. Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Moment des prises de sang			Moment de la coagulation des échantillons
12 mars	3h45m	témoin	3 heures 47.
—	3 45	+ atropine	3 heures 51.
—	3 46	injection.	
—	3 52		Dans la nuit du 14 au 15 mars.
—	4 4		Id.
—	4 15		Id.

Dans d'autres expériences, nous avons reçu une même quantité de sang (10 à 20 cent. cubes) dans une série de tubes contenant des quantités croissantes d'atropine (une goutte à 2 cent. cubes des solutions au 1/10 et 1/5), et une même quantité d'eau distillée ou d'eau salée à 9 0/00. Les doses très faibles d'atropine paraissent hâter la coagulation; les doses massives provoquent un retard, mais ce retard ne dépasse pas dix à douze minutes dans les cas les plus favorables.

L'atropine agit par l'intermédiaire du foie. — La démonstration repose sur les faits suivants :

1. Seule, l'injection dans la veine-porte détermine l'incoagulabilité. L'injection de doses massives de sulfate neutre d'atropine (50 cent. à 1 gr.), soit dans la jugulaire, soit dans la saphène, soit dans une artère est inefficace. Nous avons cependant observé l'incoagulabilité à la suite d'injections dans l'artère hépatique.

2. Le sang sus-hépatique devient incoagulable en quelques instants sous l'influence d'une injection d'atropine dans la veine porte.

Pour constater ce fait, on introduit par une jugulaire une sonde métallique, munie d'un mandrin, dans une veine sus-hépatique. On recueille le sang sus-hépatique en retirant le mandrin. Le sang est distribué sans interruption dans une série de tubes à essai. On s'assure avec une main introduite dans l'abdomen que le bec recourbé de la sonde reste constamment dans la veine sus-hépatique. Pendant l'écoulement un aide injecte brusquement dans une mésaraïque de l'atropine. On constate que le sang recueilli après l'injection devient incoagulable; plus exactement, le sang, qui coagulait avant l'injection en quelques minutes, coagule, après l'injection, au bout de plusieurs heures ou de plusieurs jours. Dans un cas nous avons constaté un retard de cinq jours.

Expérience. — Chien de 16 kilogrammes. On place la sonde dans une veine sus-hépatique; on retire le mandrin. On recueille sans interruption le sang dans quatorze tubes qu'on remplit à moitié. Pendant l'écoulement, on injecte brusquement 4 centimètres cubes d'une solution de sulfate neutre d'atropine à 1 pour 100 dans une mésaraïque. Le sang recueilli dans les tubes 1 et 2, avant l'injection, a coagulé en neuf minutes; il en a été de même du sang recueilli pendant et après l'injection dans les tubes 3, 4 et 5. Le sang recueilli dans tous les autres tubes après l'injection est resté liquide pendant toute la soirée et une partie de la nuit. Le lendemain matin à neuf heures tous les tubes contenaient du sang coagulé.

Il peut arriver que le sang recueilli dans les veines sus-hépatiques, avant

l'injection, reste liquide pendant une heure. L'atropine augmente dans ces cas très nettement la durée pendant laquelle le sang reste liquide.

L'action du foie paraît spécifique. Si on injecte de l'atropine (sulfate neutre) dans les artères du rein ou de la rate, le sang veineux correspondant ne devient nullement incoagulable. Parfois même ce sang coagule plus rapidement après l'injection. Dans un cas, nous avons injecté 2 centimètres cubes d'une solution à 1 pour 10 dans l'artère rénale d'un chien de 16 kilogrammes; le sang veineux rénal coagulait avant l'injection en 14 minutes, après l'injection en 4 à 6 minutes.

3. Lorsqu'on injecte l'atropine dans une veine mésaraïque, le sang devient incoagulable dans les veines sus-hépatiques avant de le devenir dans les artères.

EXPÉRIENCES	MOMENT des prises de sang et des injections	ORIGINE DU SANG et quantité de sulfate neutre d'atropine injectée	MOMENT de la coagulation
a) Chien de 5 kg. 500 à jeun.	2 h. 32 m.	Artère carotide	2 h. 37 m.
	Id.	Veine sus-hépatique	2 h. 32 m. 58 s.
	2 h. 43 m.	Injeet. 1 cc., solution 1/5.	
	2 h. 43 m. 5 s.	Artère fémorale	2 h. 47 m. 30 s.
	Id.	Veine sus-hépatique	Quelques flocons le soir, mais prise en masses seulement le lendemain matin.
b) Chien de 15 kg. 800 à jeun.	2 h. 48 m.	Artère carotide gauche	2 h. 50 m. 30 s.
	Id.	Veine sus-hépatique	2 h. 50 m. 30 s.
	2 h. 56 m.	Injeet. 2 cc., solution 1/5.	
	2 h. 56 m. 20 s.	Artère fémorale	3 h. 23 m.
	Id.	Veine sus-hépatique	Plus de 12 heures de retard
c) Chien de 5 kilogr. à jeun.	3 h. 15 m.	Artère fémorale	3 h. 20 m.
	Id.	Veine sus-hépatique	3 h. 18 m.
	3 h. 22 m.	Inject. 2 cc., solution 1/5.	
	3 h. 22 m. 6 s.	Artère fémorale	Retard de plus do 24 heures
	Id.	Veine sus-hépatique	Id.
Chien de 18 kg. 800.	9 h. 53 m.	Artère carotide	10 heures.
	10 h. 29 m.	Veine sus-hépatique	10 h. 36 m.
	10 h. 30 m.	Inj. 0,6 s. neutre atropine	
	10 h. 37 m.	Artère carotide	Retard de plus de 4 jours.
	Id.	Veine sus-hépatique	Id.

Le sang est recueilli directement dans l'artère et la veine sans que la circulation soit gênée, au moyen d'une pipette munie à son extrémité inférieure d'une fine aiguille métallique. Pour découvrir une veine sus-hépatique, il suffit d'inciser largement l'abdomen et de récliner le foie en bas; on place d'avance dans la veine la pipette munie d'une aiguille courbe, puis on aspire au moment fixé un peu de sang; quelques centimètres cubes suffisent.

On prélève simultanément sur un chien deux échantillons de sang : l'un dans une artère (carotide ou fémorale), l'autre dans une veine sus-hépatique. On note le moment de la coagulation des échantillons prélevés. On injecte ensuite une solution d'atropine dans une veine mésentérique, puis on prélève un nouvel échantillon de sang, simultanément dans une artère et dans une veine sus-hépatique Lorsque la deuxième prise est faite à un moment très rapproché de l'injection, on constate que, seul, le sang provenant des veines sus-hépatiques est incoagulable. Si l'intervalle qui sépare l'injection et la deuxième prise est plus prolongé, on

constate généralement que les deux échantillons de sang deviennent incoagulables, mais il arrive parfois que le sang artériel coagule avec un retard de quelques minutes, alors que le sang des veines sus-hépatiques coagule seulement au bout de plusieurs heures.

Modifications du sang rendu incoagulable. Contact des tissus. — L'incoagulabilité ne résulte pas d'une modification de la teneur du plasma en fibrinogène, ni d'une destruction globulaire.

Les hématies et les hématoblastes ne varient pas de nombre. Les globules blancs ne subissent jamais de diminution, mais augmentent parfois de nombre.

L'addition d'un fragment de tissu (notamment du tissu hépatique) hâte, en général, la coagulation ; toutefois, les résultats ne sont pas constants.

Phénomènes concomitants. — L'injection de sulfate neutre d'atropine à la dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal, dans une veine mésaraïque, détermine chez le chien : la narcose, la baisse de la pression artérielle, des modifications de la respiration. La narcose est profonde, mais souvent de courte durée (15 à 20 minutes). La valeur de la pression artérielle peut tomber et se maintenir assez longtemps au-dessous de 2 centimètres de mercure. La respiration est ralentie ; l'amplitude des mouvements est augmentée. Dans certains cas, j'ai constaté une grande tendance aux hémorragies ; c'est ainsi que, dans une expérience, le sang exsudait constamment en masse sur toute la surface de la rate.

Société de Biologie, 1904, p. 192, 421, 588, 589 ; 1905, p. 444 ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mars 1906. En collaboration avec N. Kareff.

2. Action sur la teneur en fibrinogène du sang. — La teneur en fibrinogène ne varie pas sensiblement, même lorsque le retard dans la coagulation provoqué par l'injection d'atropine dépasse 24 à 36 heures.

On prélève successivement, sur un chien, dans les carotides, deux échantillons de 50 centimètres cubes de sang à 10 minutes d'intervalle. Après la première prise on injecte dans une veine mésaraïque de l'atropine à la dose ordinaire. Le sang est reçu sur 35 centigrammes de fluorure de sodium, puis centrifugé. On dose le fibrinogène suivant le procédé de Reye basé sur l'emploi du sulfate d'ammoniaque ; après la seconde prise de sang on prélève de nouveaux échantillons destinés à contrôler l'état du sang et la durée de l'incoagulabilité.

EXPÉRIENCES	TENEUR EN FIBRINOGÈNE P. 1000 CC DE PLASMA		
	Avant l'injection	10 minutes après	1 heure après
1	3gr6	3gr8	2gr6
2	2 28	2 44	
3 Chien à l'inanition depuis huit jours.	6 47	6 24	

Société de Biologie, 1905, p. 428. En collaboration avec N. Kareff et A. Morel.

3. Action sur les éléments figurés du sang. — Certains agents (peptone) provoquent parallèlement l'incoagulabilité du sang et une diminution du nombre des leucocytes dans ce liquide.

On a supposé : 1° que la diminution du nombre des leucocytes résulte d'une destruction de ces corpuscules ; 2° que l'incoagulabilité est liée à cette destruction. Il est certain que l'on peut extraire des globules blancs des substances anticoagulantes ; toutefois Dastre et Victor Henri ont constaté que la peptone ne détruit nullement les globules blancs.

J'ai démontré que l'atropine injectée dans une veine mesaraïque provoque un retard de plusieurs heures ou de plusieurs jours dans la coagulation. J'ai constaté que ce phénomène ne s'accompagne jamais d'hypoleucocytose ; souvent on constate même parallèlement à l'incoagulabilité de l'hyperleucocytose.

On prélève sur un chien, dans une carotide, une goutte de sang pour une première numération, puis on injecte immédiatement, dans une veine mésaraïque, de l'atropine ; 3 centimètres cubes d'une solution de sulfate neutre à 1 pour 10 pour un chien de 10 à 12 kilogrammes. Dix minutes après on prélève dans l'autre carotide : 1° une goutte de sang pour une seconde numération; 2° un échantillon de sang destiné à contrôler l'incoagulabilité.

	Avant		Après	
Expérience 1 :				
Globules rouges.	6.014.000		5.487.000	
Globules blancs.	8.060		7.440	
Expérience 2 :				
Globules rouges.	7.626.000		7.750.000	
Globules blancs.	7.750		12.400	
Expérience 3 :				
Globules blancs.	12.224	poly. 9.300 mono. 2.924	15.965	poly. 11.780 mono. 4.185
Expérience 4 :				
Globules blancs.	17.725		17.575	

Le nombre des hématoblastes ne paraît pas varier. Les leucocytes examinés dans le sang incoagulable placé sur la platine chauffante électrique de Regaud ont conservé toute leur mobilité. (Doyon et Regaud.)

Société de Biologie, 1905, p. 443. En collaboration avec J. Billet.

4. Action sur la pression artérielle. — L'atropine (sulfate neutre), injectée dans les veines à la dose de un centigramme par kilogramme d'animal, détermine chez le chien une baisse considérable de la pression artérielle. La valeur de la pression peut tomber et se maintenir au-dessous de deux centimètres de mercure. Le tracé obtenu dans ces conditions au moyen d'un manomètre inscripteur à mercure n'est parfois plus représenté que par une ligne droite ; on

ne constate pas la moindre inflexion. A un premier examen on est tenté d'admettre l'existence d'un caillot dans la canule placée dans l'artère. Toutefois, il n'en est rien. Le cœur est très accéléré, mais les impulsions communiquées au mercure sont si faibles qu'elles ne peuvent affecter le tracé. Peu à peu, cependant, les pulsations du cœur augmentent d'amplitude, le tracé se relève, des ondulations réapparaissent. Une nouvelle injection détermine la répétition des mêmes phénomènes.

Société de Biologie, 1904, p. 959. En collaboration avec N. Kareff.

5. Action sur la respiration. — L'action diffère suivant la dose et la voie d'introduction.

A faible dose (2 milligrammes dans la jugulaire d'un chien de 10 kilogr.), l'atropine provoque l'accélération de la respiration. (Morat et Doyon.)

A haute dose (1 centigr. par kilogr. d'animal), l'atropine ralentit nettement la respiration; l'amplitude des mouvements respiratoires est augmentée. La pression artérielle tombe très bas; sur le tracé de pression, il n'y a plus aucune répercussion de la respiration. (Doyon.)

L'injection dans la carotide d'une dose un peu forte d'atropine provoque une dyspnée incroyable. Le rythme, au lieu d'être ralenti, est accéléré; pendant dix minutes on compte chez le chien 150 à 160 inspirations par minute. (Doyon.)

Société de Biologie, 1892, 707. En collaboration avec J.-P. Morat; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1906, mars. En collaboration avec N. Kareff.

6. Action sur les voies biliaires; les muscles bronchiques. — L'atropine provoque la décontraction de ces organes (p. 67-86).

IV. PILOCARPINE

1. Action sur les voies biliaires; les muscles bronchiques. — La pilocarpine fait contracter la vésicule biliaire, le canal cholédoque (p. 86) et les muscles bronchiques (p. 67).

2. Condition de la mise en évidence de l'influence suspensive de certains nerfs. — J'ai constaté chez les oiseaux et le chien qu'une excitation centrifuge du vague a des effets diamétralement opposés sur l'estomac, suivant

qu'on excite le nerf avant ou après l'administration de la pilocarpine. Avant la pilocarpine, le vague est moteur, après il est inhibiteur (p. 72 et 74).

J'ai constaté la même inversion en ce qui concerne chez le chien les effets du vague sur les muscles bronchiques (p. 67).

M. Batelli a confirmé mes travaux concernant l'estomac, thèse de Genève, 1896. MM. Dixon et Brodie, dans un travail paru six ans après le mien, décrivent à nouveau les effets de la pilocarpine sur la contractilité bronchique et le pneumogastrique. *Journal of Physiology*, 1903, p. 97.

3. Action sur le glycogène du foie. — La pilocarpine diminue le glycogène et, fait déjà signalé par M. Morat, augmente le sucre du sang (p. 94).

Morat et Doyon ont constaté que les fortes doses amenant l'hypothermie, provoquent aussi la glycosurie.

V. ACTION ANTAGONISTE DE L'ATROPINE ET DE LA PILOCARPINE

1. Sur la respiration. — L'action antagoniste de l'atropine et de la pilocarpine sur les mouvements de la respiration est parmi les effets de ce genre un des plus manifestes que l'on puisse observer.

Exemple. — On enregistre la dépression thoracique d'une façon continue sur un chien trachéotomisé ; un trocart d'une forme particulière est mis en relation avec un manomètre à eau dont une branche est reliée à un tambour inscripteur; sur le tracé se lisent toutes les modifications respiratoires.

La trachéotomie a déjà, il est vrai, pour effet de modifier quelque peu la respiration. Elle met généralement l'animal (le chien tout au moins) dans un assez grand état d'excitation se traduisant par une accélération de la respiration. C'est ainsi que sur le tracé, on compte plus de deux respirations par seconde. — C'est le moment qu'on choisit pour injecter 1 centigramme de pilocarpine dans la veine fémorale. Immédiatement l'excitation cesse et l'animal fait des inspirations lentes et profondes dont l'une des premières est suivie d'une pause expiratoire de vingt-cinq secondes de durée. — Mais, après ce premier moment de surprise, la respiration prend bientôt un rythme un peu moins éloigné des conditions normales, toujours lent néanmoins, une inspiration pour quatre ou cinq secondes, rythme qui peut se continuer pendant des heures tout en s'accélérant graduellement à mesure que le poison s'élimine. A ce moment, on injecte 2 miligrammes d'atropine dans la veine fémorale (chien d'environ 10 kilogrammes) : immédiatement la respiration s'accélère de nouveau et prend un type très rapide, environ deux respirations par seconde; elle tend encore à s'accélérer et l'animal s'agite de nouveau. L'injection d'une nouvelle dose de pilocarpine ramène la sédation et le ralentissement de la respiration : seulement il faut, pour obtenir cet effet reversible, deux conditions : la première, que l'atropine ait été donné à une dose modérée à peu près suffisante pour faire apparaître les effets dus à cette substance : la seconde, que la pilocarpine soit administrée à une dose beaucoup plus forte que la première fois, 8 ou 10 centigrammes environ. — Enfin il faut bien savoir que



Action de l'hyoscyamine sur la pression artérielle chez le chien.

Injection de 3 centimètres cubes d'une solution à 1/20 (eau : 10 ; alcool à 90° : 10) dans une veine mésaraïque d'un chien de 12 kilogrammes.

cette neutralisation des effets d'une substance par l'autre n'est pas indéfinie. C'est ce que l'on a déjà constaté dans les exemples précédemment indiqués de l'antagonisme de ces deux substances comme aussi de leurs succédanées.

Société de Biologie, 1892, p. 707. En collaboration avec J.-P. Morat.

2. Sur la calorification. — L'atropine élève la température centrale, la pilocarpine l'abaisse.

Les expériences ont été faites sur le chien et le lapin. Les effets s'y montrent de même sens d'une manière générale, avec quelques différences toutefois. Les constatations étaient faites toutes les 10, toutes les 15 ou toutes les 30 minutes, suivant les cas.

Le fait de l'élévation avec l'atropine était connu; les physiologistes l'ont noté à plusieurs reprises (Schiff, Richet,..), les cliniciens l'avaient également noté dans les cas d'empoisonnement par la belladone ou par son alcaloïde. L'action hypothermisante de la pilocarpine est moins connue.

La déséquilibration du mécanisme régulateur de la température est surtout bien accusée au début de l'action du poison, mais bientôt l'effet tend à s'atténuer: néanmoins il peut en rester quelque chose pendant plusieurs jours ; ceci est surtout bien net chez le lapin avec l'atropine; chez le chien, le retour à l'état normal est beaucoup plus prompt.

La montée ou la descente ne se fait pas d'une façon absolument uniforme, mais souvent avec oscillations.

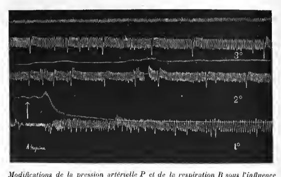
Point important, l'atropine à dose élevée (à partir de 6 à 10 centigr. chez le chien), amène non plus une élévation, mais une baisse de la température et c'est encore là une observation qui a été faite également par les cliniciens.

Il ne paraît pas s'établir de tolérance ou d'accoutumance comme pour la morphine ; car sur le même animal les effets étant une fois disparus, on les fait renaître avec une dose de poison sensiblement égale à celle qui les avait produits.

La toxicité de l'atropine est extraordinairement faible ; celle de la pilocarpine est considérablement plus élevée, bien que les effets visibles produits par cette substance n'apparaissent ordinairement qu'avec des doses moindres que celles nécessaires à l'apparition des effets inverses dus à l'atropine.

Par quel mécanisme se produit dans l'un et l'autre cas la dérégulation de la température? La réponse ne saurait être simple, parce que la fixité de la température dépend elle-même des conditions assez nombreuses qui, individuellement, peuvent être influencées par les deux poisons en question. Leur action dans tous les cas reste confinée dans le système nerveux, mais au point de vue de la calorification, le système nerveux est double; une partie règle la déperdition de la chaleur (vaso-moteurs), une autre partie règle sa production (nerfs moteurs proprement

dits, nerfs thermiques si l'on veut). Le premier de ces deux systèmes n'est pas seul atteint, le second l'est certainement aussi dans quelqu'une de ses régions. Cette façon de voir peut dans tous les cas s'appuyer sur les faits suivants. Dans l'intoxication par l'atropine, on constate de l'agitation, du délire, une grande ten-



Modifications de la pression artérielle P et de la respiration R sous l'influence de l'injection de sulfate neutre d'atropine dans une veine mésaraïque.

Chien de 7 kilogr. 600 ; injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1/10. 1°, 2°, 3°, fragments successifs d'un même tracé.

dance au mouvement (convulsions chez les enfants), l'animal est vif, sensible au bruit. Avec la pilocarpine, c'est l'effet inverse; l'animal est immobile, morne, torpide.

Société de Biologie, 1892, p. 643. En collaboration avec J.-P. Morat.

3. Action comparée sur la pression artérielle. — Injectée dans une veine à la dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal, l'atropine provoque une baisse considérable de la pression artérielle. Aux mêmes doses et dans les mêmes conditions, le chlorhydrate de pilocarpine provoque en général une baisse de pression, pendant un temps très court. La pression se relève ensuite assez rapidement et peut même, en particulier chez le lapin, dépasser sensiblement la valeur initiale. Exceptionnellement la baisse de la pression se maintient pendant un temps assez long, mais le tracé très accidenté diffère toujours nettement de celui qu'on observe après une injection d'atropine. L'atropine à haute dose dans les veines provoque la narcose, la pilocarpine détermine de l'agitation et de nombreux efforts de vomissement.

Société de Biologie, 1904, p. 959. En collaboration avec N. Kareff.

VI. HYOSCYAMINE

L'hyoscyamine, injectée dans une veine mésaraïque à la dose de 1 centigramme par kilogramme d'animal, détermine les mêmes effets que l'atropine aux mêmes doses, à savoir: la narcose, la baisse de la pression artérielle, l'incoagulabilité du sang.

Société de Biologie, 1904, p. 959. En collaboration avec N. Kareff.

VII. BROMURE DE POTASSIUM

J'ai dosé le bromure de potassium dans le foie et dans le cerveau chez un sujet de douze ans mort dans le service de M. le Dr Colrat (hospice de la Charité, à Lyon). Le malade, traité pour des attaques d'épilepsie, avait ingéré 4 et même 8 grammes de bromure de potassium par jour pendant plus d'un an. Il est mort dans le cours d'une scarlatine. J'ai constaté que le bromure de potassium s'accumule surtout dans les centres nerveux. Le foie pesant 800 grammes contenait 0,72, le cerveau pesant 1.500 grammes contenait 1 gr. 934 de bromure. Mes dosages ont été faits dans le laboratoire de M. Cazeneuve.

Lyon médical, 1889, p. 479.

VIII. ETHER AMYL-SALICYLIQUE

AVANTAGES EN THÉRAPEUTIQUE SUR LE SALICYLATE DE MÉTHYLE

Caractères physiques et chimiques. — L'éther amyl-salicylique est un liquide huileux, plus dense que l'eau (1.043 à 31°) incolore, très réfringent (nd = 1.520 à 31°), bouillant vers 250 degrés, d'une odeur aromatique faible, rappelant celle du salol et de la mandarine. Il est peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, l'éther, le chloroforme... A chaud, il est saponifié par les alcalis. En solution alcoolique, il donne avec le perchlorure de fer dilué une coloration violette. Si l'on agite l'éther amyl-salicylique pur avec de l'eau distillée, cette eau ne dissout pas l'éther et, par suite, ne donne pas après filtration de réaction avec le perchlorure de fer.

Absorption. — Nous avons administré l'éther amyl-salicylique sous la peau, dans les séreuses, dans les veines, et enfin par la voie gastrique. Nos expériences ont été faites sur le chien, le lapin, le cobaye et la poule.

Sous la peau les animaux résistent à des doses de 10 grammes par kilogramme ; 0,50 à 0,80 centigrammes par kilogramme, tuent le lapin et le chien fatalement en quelques minutes, si le produit a été injecté dans les veines ; plus lentement si l'injection a été poussée dans les séreuses. — Donné par la voie gastrique, l'éther amyl-salicylique provoque des vomissements et de la diarrhée, jamais nous n'avons observé dans ces conditions d'intoxication mortelle, même en employant des doses très élevées (dans un cas 20 grammes chez un chien de taille moyenne). L'absorption a lieu néanmoins dans le tube digestif, principalement dans la première portion de l'intestin grêle. Nous avons pu nous en assurer en déposant le produit dans des anses intestinales isolées entre deux ligatures et en recherchant l'éther ou ses produits de dédoublement dans l'urine.

L'éther amyl-salicylique est déjà modifié dans l'intestin. L'agent le plus actif paraît être la bile qui émulsionne ce produit. Le suc pancréatique nous a paru sans action (expérience *in vitro* avec du suc recueilli sur le chien).

Transformation dans l'organisme et élimination. — Dans l'organisme, l'éther amyl-salicylique semble être dédoublé en alcool amylique et en acide salicylique. L'agent principal sinon exclusif de cette transformation est le foie (p. 98). L'acide salicylique passe dans les sécrétions, notamment dans la bile et les urines. Nous n'avons pas réussi à caractériser dans l'air expiré l'éther amyl-salicylique ou l'alcool amylique.

Phénomènes toxiques. — A la suite de l'injection d'une dose élevée d'éther amyl-salicylique dans le péritoine ou dans les veines, on observe chez l'animal intoxiqué des convulsions, de l'œdème pulmonaire. Dans quelques cas, le liquide qui sortait des poumons présentait l'apparence du sang laqué et coagulait spontanément. La mort arrive par arrêt de la respiration.

Conclusion. — Les propriétés de l'éther amyl-salicylique se rapprochent beaucoup de celles des autres éthers alcooliques de l'acide salicylique. Son avantage sur le salicylate de méthyle par exemple, est dû à sa toxicité moindre, à son odeur moins pénétrante et moins désagréable.

Société de Biologie, 1900, p. 716, 717 ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1900 ; *Lyon médical*, 1900, p. 487, 518. En collaboration avec M. Chanoz.

IX. EAUX MINÉRALES

POINT DE CONGÉLATION, CONDUCTIBILITÉ ÉLECTRIQUE SPÉCIFIQUE. — ACTION SUR LES HÉMATIES

J'ai recherché, avec M. Chanoz, le point de congélation, la conductibilité électrique spécifique de près de deux cents eaux minérales, et déterminé l'action de ces eaux sur les globules rouges. Ces recherches présentent un certain intérêt en thérapeutique. Plus une eau minérale se rapproche par sa concentration de celle du sang, moins elle est toxique pour les tissus; les eaux peu concentrées peuvent exercer une action irritante (dans les cas d'eczéma humide aigu, etc...). Plus facile et plus rapide que l'analyse chimique, l'analyse physique permet de caractériser une eau, de suivre les modifications qu'elle subit au cours des années, d'établir les rapports qu'elle a avec d'autres sources, et enfin de déceler les additions ou falsifications dont elle peut être l'objet.

I. — Eaux sulfureuses diverses.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10^4 $C_{18}\ 10^4$	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 4 0/00
—	—	—	—
Uriage (chlorurée sodique sulfureuse):			
1er échantillon	— 0,49	123,8	Ne laque pas.
2e échantillon	— 0,53	132,4	Id.
Challes (sulfureuse, bicarbonatée, iodurée et bromurée sodique)	— 0,13	29,0	Laque.
Allevard (sulfhydrique)	— 0,07	22,9	Id.
San Boès (sulfureuse, arsénicale et iodurée): *Source Monnicq*	— 0,04 env.	13,5	Id.
Enghien (sulfurée calcique)	— 0,04 env.	11,1	Id.
Eaux-Bonnes (sulfurée sodique et calcique):			
Source vieille	— 0,035 env.	8,2	Id.
Source froide (12°)	— 0,025 env.	7,3	Id.
Sainte-Mélany (sulfurée sodique)	— 0,035 env.	7,4	Id.
Labassère (sulfurée sodique)	— 0,03 env.	7,4	Id.
Minvieille (légèrement sulfureuse)	— 0,025 env.	5,2	Id.
Saint-Honoré (sulfurée sodique arsénicale)	— 0,02 env.	5,7	Id.
Argelès-Gazost (sulfurée sodique): *Grande source*	— 0,02 env.	3,7	Id.
Cauterets (sulfurée sodique): *La Raillère*	— 0,02 env.	2,7	Id.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10⁴ C_{18} 10⁴	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 4 0/00
—	—	—	—
AIX-LES-BAINS (sulfurée calcique) :			
Marlioz	— 0,04 env.	7,9	Laque.
Source d'Alun	— 0,03 env.	5,7	Id.
Source du Soufre	— 0,02 env.	6,3	Id.
VERNET (sulfurée sodique) :			
Comtesse	— 0,02 env.	1,7	Id.
Mercader	— 0,02 env.	2,2	Id.
Vaporarium	— 0,02 env.	2,3	Id.
AMÉLIE (sulfurée sodique) :			
Chomel	— 0,02 fort.	4,0	Id.
Amélie	— 0,02 env.	3,9	Id.
Pascalone	— 0,02 env.	3,9	Id.
Arago	— 0,02 env.	3,9	Id.
Ax (sulfurée sodique, hyposulfitée, silicatée, alcaline azotée) :			
Etablissement Teich :			
Source Bleue	— 0,01 env.	2,1	Id.
Source Viguerie	— 0,01 env.	2,0	Id.
Etablissement Modèle :			
Source grande sulfureuse	— 0,01 env.	2,0	Id.
Source alcaline	— 0,01 env.	2,1	Id.
Etablissement Couloubret :			
Source Pilhes	— 0,01 env.	2,1	Id.
Source Bain fort	— 0,01 env.	2,0	Id.
BAGNÈRES-DE-LUCHON :			
Grotte inférieure	— 0,03 env.	4,4	Id.
Pré n° 1	— 0,03 env.	4,3	Id.
Reine	— 0,03 env.	4,2	Id.
Grotte inférieure	— 0,03 env.	4,2	Id.
Bayen	— 0,03 env.	4,2	Id.
Pré n° 2	— 0,03 env.	4,1	Id.
Sengez	— 0,03 env.	4,1	Id.
Enceinte	— 0,03 env.	4,0	Id.
Bordeux	— 0,025 env.	3,8	Id.
Bosquet	— 0,02 env.	3,0	Id.
Etigny	— 0,02 env.	3,7	Id.
Blanche	— 0,02 env.	3,6	Id.
Richard nouvelle	— 0,025 env.	3,5	Id.
Tièdes (sud)	— 0,02 env.	3,1	Id.
Ferras ruiné	— 0,02 env.	3,0	Id.
Ferras nouvelle	— 0,02 env.	2,9	Id.

II. — Eaux bicarbonatées.

VICHY (bicarbonatée sodique forte) :			
Lardy	— 0,36	63,0	Ne laque pas.
Globe	— 0,36	62,3	Id.
Pelletier	— 0,36	62,8	Id.
Hôpital	— 0,35 fort.	63,3	Id.
Grande grille	— 0,35	61,8	Id.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10^4 C_{18} 10^4	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 40/00
—	—	—	—
Parc	— 0,34 fort.	63,1	Ne laque pas.
Hauterive (près Vichy)	— 0,34	60,6	Id.
Tabardin	— 0,34	60,1	Id.
Parmentier	— 0,34	59,4	Id.
Saint-Louis	— 0,33	55,5	Id.
Mesdames	— 0,32	53,2	Laque.
Reignier	— 0,30	52,4	Id.
Gracieuse	— 0,30	52,2	Id.
Lavergne	— 0,30	51,5	Id.
Célestins	— 0,26	45,9	Id.
Guerrier	— 0,24 fort.	39,6	Id.
Larbaud-Saint-Yorre	— 0,24	38,6	Id.
Dubois	— 0,18	31,0	Id.
VALS (bicarbonatée sodique) :			
Magdeleine	— 0,39	67,9	Ne laque pas.
Désirée	— 0,34	57,3	Laque.
Tourette	— 0,32	46,0	Id.
Vivaraise n° 5	— 0,31	46,1	Id.
Vivaraise n° 3	— 0,30	45,0	Id.
Préférée	— 0,28	46,0	Id.
Vivaraise n° 7	— 0,28	43,2	Id.
Marquise	— 0,26	42,8	Id.
Juliette	— 0,25	44,2	Id.
Précieuse	— 0,25	42,6	Id.
Vivaraise n° 9	— 0,25	39,9	Id.
Parc de Vals	— 0,24	41,1	Id.
Charmeuse	— 0,24	40,8	Id.
Délicieuse	— 0,24	39,5	Id.
La Croix-Rouge	— 0,23	39,2	Id.
Saint-Raphaël n° 3	— 0,22	34,1	Id.
Saint-Raphaël n° 5	— 0,22	32,6	Id.
Célestine	— 0,20	31,0	Id.
La Belle	— 0,20	30,5	Id.
La Reine	— 0,17	27,7	Id.
Béatrix	— 0,16	26,7	Id.
Pasteur	— 0,14	23,7	Id.
Emilie	— 0,10	14,3	Id.
Carmen	— 0,10	11,6	Id.
La Perle	— 0,09	10,0	Id.
Pauline	— 0,08	13,9	Id.
Vivaraise n° 1	— 0,08	9,9	Id.
Saint-Jean	— 0,08	9,3	Id.
des Princes	— 0,08	8,1	Id.
Dominique	— 0,06	3,2	Id.

III. — Eaux purgatives.

CARABANA	— 2,92 (?)	698,5	Ne laque pas.
RUBINAT	— 2,76 (?)	693,3	Id.
VILLACABRAS	— 2,38 (?)	674,3	Id.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10^4 $C_{18}\,10^2$	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 4 0/00
Rakoszy	— 1,07	296,2	Ne laque pas.
Apenta	— 1,05	281,2	Id.
François-Joseph	— 1,00	271,7	Id.
Hunyadi Janos	— 0,89	251,5	Id.
Royale Hongroise	— 0,86	237,9	Id.
Birmenstoff :			
1er échantillon	— 0,77	218,2	Id.
2e échantillon	— 0,18	55,0	Laque.
Montmirail :			
1er échantillon	— 0,69	198,3	Ne laque pas.
2e échantillon	— 0,71	204,1	Id.
Ballaruc (chlorurée sodique magnésienne)	— 0,52	129,4	Id.
Pullna	— 0,49	149,6	Id.
Marienbader	— 0,42	97,7	Id.
Chatel-Guyon (bicarbonatée, chlorurée, magnésienne) : *Source Gubler*	— 0,33	81,5	Laque légèr.
Karlsbader Sprudel	— 0,27	60,6	Laque.
Brides-les-Bains. (sulfatée chlorurée sodique)	— 0,23	65,6	Id.
Ems	— 0,19	37,5	Id.

IV. — Eaux de table.

Apollinaris (gazeuse)	— 0,30	48,3	Laque.
Saint-Romain (gazeuse): *Source Parot*	— 0,24	35,2	Id.
Césan (gazeuse, bicarbonatée alcaline)	— 0,22	35,9	Id.
Monthond (gazeuse, alcaline)	— 0,19	32,3	Id.
Couzan : *Source Brault*	— 0,18	28,8	Id.
Salters Nassau	— 0,14	25,2	Id.
Saint-Alban (gazeuse)	— 0,14	23,7	Id.
Chateldon	— 0,14	23,7	Id.
Soultzmatt	— 0,14	17,3	Id.
Saint-Galmier :			
Source Badoit	— 0,12	21,3	Id.
Sources Romaines	— 0,12	16,5	Id.
Mattoni (gazeuse, alcaline)	— 0,11	17,7	Id.
Condillac	— 0,10	17,4	Id
Spa Pouhon (gazeuze, ferrugineuse)	— 0,06	7,8	Id.

V. — Eaux diverses.

Sierk (chlorurée sodique, riche en brome)	— 0,73	184,3	Ne laque pas.
Santenay (lithinée) : *Source Carnot*	— 0,46	122,6	Id.
Saint-Nectaire Mont Connadore (chlorurée sodique, bicarbonatée ferrugineuse) : *Source Rouge*	— 0,32	60,6	Laque.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10^4 $C_{18}\ 10^4$	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 4 0/0
—	—	—	—
LA BOURBOULE (arsenicale, bicarbonatée et chlorurée sodique) :			
Source Clémence	— 0,32	64,8	Laque.
Source Choussy	— 0,30	64,1	Id.
LA MOTTE-LES-BAINS (chloro-bromurée sodique)	— 0,29	78,6	Id.
ROYAT (chlorurée sodique, ferro-arsenicale lithinée)	— 0,24	42,9	Id.
WILDBEC (bromo-iodurée)	— 0,21	57,7	Id.
SAINT-GERVAIS (chlorurée, sulfatée, légèrement sulfureuse) :			
Source Gontard	— 0,19	56,3	Id.
Source Mey	— 0,20	59,1	Id.
Source Torrent	— 0,21	60,7	Id.
BOURBON-LANCY (chlorurée sodique, bicarbonatée, iodurée et arsenicale) : *Source Lymbe*	— 0,13	25,6	Id.
TRÉBAS (chlorurée sodique, cuivre) :			
Source Saint-Roch	— 0,015 env.	1,8	Id.
REINE DU FER (ferrugineuse)	— 0,14	16,8	Id.
ORIOL (Ferrugineuse, gazeuse) : *Source Amélie*	— 0,12	21,7	Id.
OREZZA (ferrugineuse, acidulée)	— 0,07	9,8	Id.
SAXON (bicarbonatée, iodurée, bromurée)	— 0,035 env.	7,0	Id.
BONDONNEAU (fer, iodure, bromure)	— 0,035 env.	4,9	Id.
LUXEUIL (ferro-manganésienne et saline) :			
Source du Temple	— 0,08	17,2	Id.
Source Grand Bain	— 0,02 env.	3,5	Id.
BUSSANG (alcaline ferrugineuse, phosphatée, lithinée, arsénicale)	— 0,13	18,8	Id.
THONON (alcaline, balsamique)	— 0,015 env.	4,4	Id.
SAIL-LES-BAINS (alcaline, silicatée, iodurée, lithinée) : *Source Hamel*	— 0,015 env.	4,1	Id.
EVIAN (bicarbonatée sodique faible) :			
Source Cachat	— 0,02 env.	4,3	Id.
Source Amphion	— 0,02 fort.	5,1	Id.
ALET (bicarbonatée sodique)	— 0,015 env.	4,3	Id.
VITTEL (sulfatée bicarbonatée, calcique et magnésienne) :			
Source Bienfaisante	— 0,02 env.	6,7	Id.
Grande source	— 0,03 env.	12,9	Id.
MONT-DORE (bicarbonatée, ferrugineuse, arsénicale et siliceuse) : *Source Madeleine*	— 0,09	18,1	Id.
POUGUES (bicarbonatée calcique mixte) : *Source Saint-Léger*	— 0,16	21,3	Id.
PLOMBIÈRES (silicatée sodique) :			
Source du Crucifix	— 0,02 env.	3,6	Id.
Source des Dames	— 0,02 env.	3,1	Id.
Source Savonneuse	— 0,02 env.	1,0	Id.

ORIGINE ET NATURE DES EAUX	POINT de congélation — Δ	CONDUCTIBILITÉ électrique spécifique à 18° multipliée par 10^4 C_{18} 10^4	ACTION sur du sang de chien défibriné à l'abri de l'air et laquant dans NaCl à 4 0/00
—	—	—	—
Martigny-les-Bains (sulfatée calcique, lithinée) : *Source Jeanne-d'Arc* .	— 0,06	20,6	Laque.
Contrexéville (sulfatée calcique, magnésienne et lithinée) : *Source Pavillon*	— 0,05	23,1	Id.
Aulus (sulfatée calcique) : *Source des Trois-Césars*	— 0,045 env.	18,4	Id.
Capvern (sulfatée calcique et ferrugineuse)	— 0,045 env.	16,9	Id.
La Preste (sulfurée sodique). . . .	— 0,015 env.	1,7	Id.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, mai 1903.

X. ACIDE PHÉNIQUE

ACTION THÉRAPEUTIQUE DANS LE TÉTANOS EXPÉRIMENTAL

Baccelli a conseillé pour le tétanos confirmé de l'homme le traitement suivant : injecter tous les jours en huit ou dix fois, sous la peau des tétaniques, trois décigrammes d'acide phénique par vingt-quatre heures, en solution de 2 ou 3 pour 100 ; continuer pendant vingt jours et plus jusqu'à la guérison.

J'ai essayé, avec J. Courmont, le traitement du tétanos expérimental par cette méthode. Le tétanos a toujours été obtenu par injection sous-cutanée de toxine et jamais par l'inoculation du microbe. Les cobayes et les lapins ont été traités soit de suite après injection, c'est-à-dire pendant l'incubation, soit dès l'apparition des premières contractures. D'autres animaux ont reçu pendant assez longtemps de l'acide phénique avant l'injection tétanique pour tenter une sorte d'immunisation. L'acide phénique a été employé dissous 1 ou 2 pour 100.

La méthode de Baccelli a échoué entre nos mains contre le tétanos expérimental (par injection de toxine) du cobaye et du lapin. L'acide phénique paraît même activer la marche du tétanos chez le cobaye.

Cobayes. — Les cobayes supportent très bien 1 centigramme d'acide phénique par jour sous la peau pendant très longtemps. 1 décigramme est une dose trop forte. Des convulsions, des paralysies suivent immédiatement chaque injection, pendant une heure environ. Dès le septième jour, des taches hémorragiques apparaissent sur la peau avec croûtes et chute des poils. La mort survient vers le dixième jour lorsque l'animal a reçu environ 4 grammes d'acide phénique. On constate de la congestion et des hémorragies pulmonaires, des ecchymoses sous-

pleurales, un amaigrissement notable, parfois de la péritonite. La dose limite à employer est de 5 à 6 centigrammes par jour, injectée en trois ou quatre fois. On peut alors prolonger à volonté les injections sans autre inconvénient qu'un léger amaigrissement.

L'expérience comporte quatre lots : 1er lot, cobayes préalablement imprégnés d'acide phénique. Trois cobayes de 500 à 670 grammes. A a reçu 1 gramme d'acide phénique en 23 jours; B 1 gr. 38 en 23 jours ; C 1 gr. 41 en 33 jours (C a eu quelques convulsions passagères). Ils reçoivent, le même jour que les autres lots, la même dose de la même toxine tétanique (1/300 de cent. cube) sous la peau d'une cuisse, on continue les injections journalières d'acide phénique, 5, 6 et 7 centigrammes. A la 36e heure, la patte est contracturée. La mort survient le 3e jour avec tétanos généralisé.

2e lot, cobayes traités de suite après l'injection. 5 cobayes (675 à 775 gr.) reçoivent chacun 1/300 de centimètre cube de toxine tétanique sous la peau de la cuisse, on commence immédiatement le traitement : 5 injections de 1 centigramme, soit 5 centigrammes par jour. On le continue jusqu'à la mort. Incubation du tétanos : 36 heures. Tous les cobayes meurent de tétanos généralisé les 3e, 6e, 7e, 11e et 26e jour.

3e lot, cobayes traités après les premières contractures. 5 cobayes de 560 à 615 grammes reçoivent en même temps que les précédents 1/300 de centimètre cube de toxine tétanique sous la peau d'une cuisse. Incubation : 36 heures. On commence alors le traitement : 5 centigrammes d'acide phénique par jour en 5 injections. On le continue jusqu'à la mort. Le tétanos se généralise le 3e jour. Tous les cobayes meurent le 5e, 6e, 7e, 8e et 11e jour.

4e lot, cobayes témoins. 3 cobayes de 650 grammes. Même injection de toxine tétanique. Incubation : 36 heures. Mort de tétanos généralisé le 6e (un) et le 8e (deux) jour.

Lapins. — J'ai fait trois expériences : 1° deux lapins de 1870 et 2700 grammes reçoivent journellement sous la peau, pendant 28 jours, l'un 20 centigrammes, l'autre 40 centigrammes (convulsions passagères, léger amaigrissement) d'acide phénique. Ils sont injectés chacun avec 5 centimètres cubes de toxine tétanique. Les premières contractures apparaissent le 2e jour et la mort les 3e et 8e jours. On avait continué les injections d'acide phénique jusqu'à la mort.

2° Trois lapins de 2500 grammes reçoivent chacun sous la peau 5 centimètres cubes de toxine. A est conservé comme témoin; B est traité de suite (40 centigrammes par jour jusqu'à la mort); C n'est traité qu'après les premières contractures (40 centigrammes). Incubation uniforme de 36 heures. Au 5e jour, C est atteint de tétanos généralisé ; il meurt le 11e jour. A et B ne présentent de tétanos généralisé que le 10e jour et meurent le 12e jour.

3° Un lapin de 1500 grammes reçoit de même 5 centimètres cubes de toxine. Incubation de 48 heures. On le traite alors par des injections journalières de 20 centigrammes. Mort le 5e jour de tétanos généralisé.

> *Société de Biologie*, 1899, p. 364; *Lyon médical*, 1893, p. 589, LXXIV; *Archives de Physiologie*, janvier 1896. Considérations sur la sérothérapie. En collaboration avec J. Courmont.

XI. TRAITEMENT DU DIABÈTE PANCRÉATIQUE

Substances extractives du pancréas. — J'ai tenté, avec L. Hugounenq, d'isoler dans la mesure du possible chimiquement un certain nombre de principes constituants du pancréas et essayé leur action sur un chien dépancréatisé. Dans le but de préciser aussi nettement que possible les effets de ces extraits nous avons étudié comparativement, chez l'animal opéré, l'influence

des variations de l'élimination du sucre sous l'influence des modifications du régime ou de certains poisons.

Les pancréas provenaient, soit du bœuf, soit du chien. Après les avoir broyés, on les faisait digérer avec de la pepsine et de l'acide chlorhydrique, en ayant soin d'ajouter au mélange une petite quantité de fluorure de sodium pour éviter la putréfaction. Quand la digestion est terminée, on recueille à la surface du liquide les graisses qui surnagent. Il reste au fond du vase un résidu formé par les nucléines. On sépare ce résidu. On l'épuise par l'alcool à 80 degrés bouillant. On distille l'alcool au bain-marie. Le résidu de cette distillation est dégraissé à l'éther de pétrole et dissous dans la soude. On filtre. Le liquide filtré est précipité par SO^4H^2 dilué. Le précipité obtenu correspond, en nous plaçant exclusivement au point de vue du procédé d'extraction, à la thyroïdine extraite par Baumann de la glande thyroïde. Le liquide provenant de la digestion artificielle contient des peptones. On les précipite avec un grand excès d'alcool à 93 degrés. L'alcool retient d'autres substances, parmi lesquelles des quantités très abondantes de leucine. On retire ces substances en distillant l'alcool au bain-marie.

L'administration des extraits avait lieu, soit par la voie gastrique, soit par la voie sous-cutanée. Dans l'ensemble les résultats ont été négatifs ; cependant, dans quelques expériences, des substances extraites du résidu liquide de la digestion peptique des pancréas de chien ont diminué l'élimination du sucre. L'extrait alcoolique s'est montré particulièrement actif. A un moindre degré les peptones ont aussi dans quelques cas diminué le sucre des urines.

Conditions et poisons. — L'inanition diminuait considérablement la quantité de sucre excrété sans cependant supprimer absolument le diabète. Plus l'alimentation était riche en viande, plus la quantité de sucre s'élevait dans les urines. Nous avons constaté un parallélisme de même sens et aussi rigoureux que celui qui existe entre l'absorption de la viande et l'élimination de l'urée.

Nous avons essayé parmi les substances hydrocarbonées l'action de la gomme arabique. Notre chien diabétique, nourri pendant vingt-quatre heures exclusivement avec ce produit, n'a pas éliminé plus de sucre que s'il avait été soumis à l'inanition.

Une alimentation exclusivement composée de substances grasses a laissé tomber l'élimination du sucre à peu près au niveau de celle qui se produit pendant l'inanition. Les chiffres que nous avons obtenus sont cependant légèrement supérieurs.

Le trouble digestif le plus léger, la diarrhée, même si elle est peu grave, suffisent à diminuer le sucre dans les urines. On comprend dès lors combien il est difficile de se placer dans des conditions favorables pour l'essai des substances extractives du pancréas.

Parmi les poisons, nous avons essayé particulièrement l'atropine. Cette sub-

stance injectée sous la peau à haute dose a diminué sensiblement le sucre excrété. Ce résultat est en accord avec les faits antérieurement observés par M. Morat. Ce physiologiste a vu que, chez un animal normal, la teneur en sucre du sang artériel diminue sous l'influence de l'administration de l'atropine.

Acide urique. — A noter que les nucléines du pancréas n'ont augmenté que faiblement la quantité d'acide urique dans les urines.

Archives de Physiologie, octobre 1897, 1 figure; *Lyon médical*, 1897, p. 281.

XII. SÉRUM ARTIFICIEL

ACTION SUR LES TISSUS

L'eau salée aux concentrations habituellement employées dans les laboratoires de physiologie n'est pas sans action sur les organes.

J'ai constaté que si l'on fait passer, pendant la vie ou immédiatement après la mort, soit du sérum artificiel (solution usuelle de NaCl), soit du sang défibriné, à travers les organes, l'eau salée entraîne des substances albuminoïdes intra-cellulaires que n'entraîne pas le sang défibriné.

J'ai lavé avec de l'eau salée à 6 pour 1000 des grenouilles vivantes par la veine abdominale; la solution, longtemps après la disparition de toute trace de sang, coagule néanmoins spontanément. Si on effectue le lavage avec du sang de grenouille défibriné, le sang ne coagule pas spontanément, sauf bien entendu les premières portions. Chez le chien et chez le lapin, le lavage soit des membres, soit du foie avec une solution de NaCl à 9 pour 1000 sous une pression de 20 centimètres environ, entraîne des albumines spontanément coagulables à la température du laboratoire ou coagulables à 56 degrés.

Société de Biologie, 1906, p. 688. En collab. avec MM. Cl. Gautier, G. Péju, A. Morel.

XIII. SÉRUM NÉVROTOXIQUE

Delezenne a démontré qu'on pouvait obtenir des sérums névrotoxiques en injectant dans le péritoine du canard une émulsion de cerveaux de chiens. Le sérum du canard préparé, injecté dans le cerveau du chien, provoque de la douleur

et des accidents graves. J'ai pratiqué avec M. Paradis à des oies plusieurs injections d'émulsions de cerveaux de chiens, répétées à des intervalles de un mois en moyenne. Nous avons constaté que le sérum des oies préparées, injecté dans le cerveau des chiens, était plus toxique que le sérum normal. Un chien injecté dans la région frontale tournait constamment comme s'il était atteint d'une lésion du cervelet. Les moelles et les cerveaux d'un grand nombre de chiens injectés ont été examinés par M. Paviot au point de vue histologique. Dans aucun cas, M. Paviot n'a pu constater de lésions.

Lyon médical, 1901, p. 949, t. XCVI.

XIV. ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS

SUR LA FONCTION BILIAIRE DU FOIE

J'ai recherché avec M. Dufourt l'action d'un grand nombre de médicaments sur la sécrétion de la bile et les principes constituants de ce liquide.

Conditions expérimentales. — Les résultats des expérimentateurs qui, comme Rutherford, Röhrig, employaient à leurs recherches des animaux curarisés auxquels ils pratiquaient des fistules temporaires sont sujets à caution ; les conditions sont trop différentes de la normale. Prévost et Binet n'observaient en général la sécrétion que pendant quarante-cinq minutes à une heure, plus rarement, deux ou trois heures. Stadelmann et son école soumettaient l'animal à une position fixe pendant une journée entière.

J'ai réalisé un progrès en utilisant, pour nos essais, des chiens pouvant aller et venir librement, soumis à un régime normal, mais dont, néanmoins, la bile était recueillie complètement tous les jours. A cet effet, j'ai utilisé le procédé de Dastre : on ferme le cholédoque, on abouche la vésicule à la peau ; une canule placée dans la vésicule est reliée par un tube flexible à un réservoir en caoutchouc suspendu au collier et permet de recueillir toute la bile.

J'ai utilisé deux chiens auxquels j'avais pratiqué une fistule biliaire complète, c'est-à-dire avec double ligature du cholédoque et résection intermédiaire de 1 centimètre du canal.

Le premier, du poids de 8 kg. 350, fut opéré le 2 décembre 1897 ; comme toujours il perdit notablement de son poids dans les premiers jours de l'opération ; au commencement de janvier il était tout à fait rétabli et pesait 8 kilogrammes. On commença à recueillir sa bile le 8 janvier, son alimentation consistait en 500 grammes de foie de bœuf divisés en deux parts, l'une donnée le matin à 9 heures, l'autre le soir à 5 h. 30. Son poids se maintint avec des oscillations de 50 grammes à peine jusqu'à sa mort survenue par accident le 17 janvier. Le second animal était un jeune chien de berger très docile, pesant 11 kg. 300. Opéré le 22 décembre il fut rapidement guéri ; le 25 janvier il pesait 10 kg. 750 et était en parfaite santé. On le mit en expérience le 25 janvier. Il recevait 500 grammes de viande de cheval donnée en un seul repas le soir entre 5 et 7 heures. Au mois de juillet de la même année le sujet était toujours en excellente santé et pesait 10 kg. 900.

Les chiens avaient à leur disposition 500 centimètres cubes d'eau par jour, c'est en moyenne la quantité qu'ils buvaient spontanément. Je me suis assuré que les 100 centimètres cubes qui servaient de dissolvant aux médicaments ingérés n'avaient aucune influence sur la sécrétion

biliaire. La bile était recueillie à 8 heures, 11 heures, 2 heures, 5 heures le jour et mesurée. Le lendemain matin on trouvait dans le ballon ce qui avait été secrété depuis la veille à 5 heures. L'analyse portait soit sur la bile de 24 heures soit seulement sur la bile émise de 8 heures du matin à 5 heures du soir. En général le repas était donné le soir entre 5 et 7 heures; l'ingestion médicamenteuse avait lieu le lendemain.

1. Action cholagogue de la bile. — Il est admis depuis les recherches de Schiff que la bile est un vrai cholagogue, c'est-à-dire qu'elle augmente non seulement l'eau, mais aussi les principes constituants de la bile.

Je n'ai fait qu'une expérience qui est confirmative de l'opinion générale. La bile a été donnée le soir à 5 heures avant le repas consistant comme d'habitude en 500 grammes de viande de cheval. La sécrétion recueillie la veille de 5 heures du soir à 8 heures, soit en quinze heures, était de 115 centimètres cubes; après l'ingestion de la bile, on a obtenu dans le même temps et aux mêmes heures 180 centimètres cubes. L'augmentation des substances solides fut encore plus marquée que celle de l'eau. Avant la bile le chiffre des sels biliaires et des savons en quinze heures était de 1,86 et celui des graisses de 0,48. Le jour de l'expérience, les sels biliaires et les savons atteignirent 4,33; l'augmentation des graisses fut moins marquée, soit 0,66. On sait qu'il s'agit en partie d'une élimination par le foie de la bile étrangère, car on a pu retrouver dans la bile de chien soit l'acide glycocholique de la bile de bœuf (Weiss, Prévost et Binet), soit les raies spectroscopiques de la cholohématine de la bile de mouton (Wertheimer et Lepage). Mais on ne peut nier une stimulation directe de l'activité sécrétoire du foie. Les 100 centimètres cubes de bile ingérée contenaient 1,53 de sels biliaires et savons; ce chiffre ajouté à celui des 28-29 janvier donne 3,39; or l'animal après ingestion de la bile a fourni dans la période correspondante 4,33. Il est donc certain que la bile augmente la sécrétion biliaire par une action excitatrice des fonctions biligéniques du foie et qu'il n'y a pas seulement élimination de la bile ingérée.

2. Influence de l'huile; son action dans la colique hépatique. — Bidder et Schmidt ont dit il y a longtemps que les animaux nourris exclusivement avec des graisses fournissaient très peu de bile, ils sécréteraient même moins de bile dans ce cas que lorsqu'on les soumet au jeûne complet. Depuis lors, la plupart des auteurs ont admis cette manière de voir (Wolf, Prévost et Binet, Mandelstamm, Thomas). La question a été reprise lorsque l'usage de l'huile d'olives dans la colique hépatique est entré dans la thérapeutique à la suite des résultats satisfaisants publiés par des médecins américains. Rosenberg a conclu de ses recherches sur les chiens fistulés que l'huile est un excellent cholagogue et il explique ainsi son action soi-disant curative dans la lithiase biliaire. Les chiffres de Rosenberg n'entraînent nullement la conviction. Il expérimentait sur des

animaux au jeûne n'ayant rien mangé depuis au moins vingt-quatre heures : dans ces conditions, un animal donne peu de bile ; si on lui fait ingérer de l'huile ou de la graisse, la quantité de bile augmentera comme avec n'importe quel aliment. Ainsi, d'après les données mêmes de Rosenberg, dans les quatre heures suivant l'administration de l'huile, le chien en observation a fourni comme moyenne de quatre expériences 30 cc. 47 de bile ; dans les quatre heures suivant un repas de viande on en a recueilli 45 cc. 23.

J'ai constaté que l'action cholagogue de l'huile est illusoire : l'huile d'olives, même à forte dose, n'augmente pas la quantité de bile ni dans les premières heures après une administration, ni dans les vingt-quatre heures suivantes. L'action sur les sels biliaires et les savons est négligeable, les graisses augmentent sensiblement.

Dans une première expérience, l'animal faisant deux repas par jour, à 9 heures le matin et à 5 h. 30 le soir (chaque fois 250 grammes de foie de bœuf), reçut 100 centimètres cubes d'huile d'olive le 11 janvier à 11 h. 15 du matin. Il donna du 11 janvier 8 h. 15 au 12 janvier 8 h. 15, soit en vingt-quatre heures, 206 centimètres cubes de bile ; dans les vingt-quatre heures précédentes il avait donné 199 centimètres cubes.

Pour la deuxième expérience, le chien ne faisait qu'un repas le soir à 5 h. 30, de 500 grammes de viande. La quantité de bile recueillie du 1er au 2 février, de 8 heures à 8 heures, fut de 200 centimètres cubes : le 2 février, à 8 h. 30, on lui donna 100 centimètres cubes d'huile ; du 2 février au 3 février à la même heure, il fournit 220 centimètres cubes de bile ; l'augmentation est insignifiante. Dans les neuf heures qui suivirent l'administration de l'huile, la quantité avait été de 77 centimètres cubes, alors que la veille, pendant la période correspondante, elle s'était élevée à 83 centimètres cubes. Les dosages des sels biliaires, des savons et des graisses ont été faits. On constate seulement une augmentation forte des graisses, qui ont presque doublé. Une troisième fois j'ai fait ingérer 100 centimètres cubes d'huile le 23 février à 9 heures du matin au même animal ; il donna dans les vingt-quatre heures 242 centimètres cubes, or le 21 février il avait donné 238 centimètres cubes sans aucune intervention. Dans les neuf heures qui suivirent l'huile, on trouva 90 centimètres cubes ; dans la période correspondante du 21 février, ce chiffre était de 88 centimètres cubes ; le résultat obtenu a donc été nul. Quant aux principes constituants, si l'on se reporte au 18 février, jour où la bile fut recueillie sans aucune ingestion médicamenteuse (le 21 février on ne fit pas de dosage), on ne constate aucun changement positif, que l'augmentation considérable des graisses.

3. Influence d'un mélange d'huile et de bile. — J'ai pensé que, en émulsionnant l'huile à l'aide de la bile et en administrant ce mélange, j'aurais peut-être une action plus nette, l'huile pouvant être plus facilement absorbée sous cette forme. C'est le contraire qui s'est produit, les propriétés cholagogues indiscutables de la bile ne se sont plus montrées.

Le 15 janvier à 11 h. 15, le chien I reçoit par la sonde 100 centimètres cubes d'huile d'olive émulsionnée par 50 centimètres cubes de bile : dans les vingt-quatre heures écoulées du 15 janvier 8 heures au 16 janvier 8 heures, on recueille 229 centimètres cubes ; la veille, pen-

dant la même période, on avait obtenu 240 centimètres cubes, donc diminution, insignifiante, du reste. La même expérience a été reprise le 3 février, cette fois avec 100 centimètres cubes de bile, résultat de même sens. Le jour où l'on a donné le mélange de 100 centimètres cubes de bile et de 100 centimètres cubes d'huile, le chiffre de la bile a été de 196 centimètres cubes; la veille il était de 220 et l'avant-veille de 200 centimètres cubes. Il est évident que l'addition de l'huile à la bile masque l'action cholédoque de celle-ci, surtout au point de vue de la quantité de bile émise, qui n'offre pas de variation notable, au lieu de l'augmentation considérable observée avec la bile pure. Les sels biliaires et les savons augmentent, mais beaucoup moins qu'avec la bile seule. Les faits sont explicables en admettant que, au lieu d'avoir, comme on pourrait le croire *a priori*, une absorption plus facile de l'huile sous l'influence de la bile, on a une diminution de l'absorption de la bile à cause de la présence de l'huile. Toutefois le chien n'a pas eu de diarrhée et est resté parfaitement bien portant.

4. Influence des savons. — Je n'ai fait qu'une expérience sur l'influence des savons. Le total de la bile de vingt-quatre heures a été de 238 centimètres cubes après injection de 3 grammes de savon de soude dans 100 centimètres cubes d'eau; l'avant-veille il y avait eu 251 centimètres cubes (la veille 246 centimètres cubes, mais c'était un jour de bicarbonate de soude). Dans les neuf premières heures la bile ne fut que de 64 centimètres cubes alors que l'avant-veille elle était de 89 centimètres cubes. Les savons alcalins paraissent donc diminuer la quantité de bile, dans les premières heures surtout; l'analyse montre que la densité augmente, mais il est sécrété moins de sels biliaires et de savons dans le même temps et surtout moins de graisses.

5. Glycérine. — J'ai essayé aussi la glycérine. Le 3 mars, avec 15 centimètres cubes de glycérine, on a obtenu 242 centimètres cubes de bile en vingt-quatre heures contre 252 et 262 la veille et l'avant-veille. La glycérine ne semble donc pas influencer la sécrétion biliaire. Les doses plus fortes sont mal supportées.

6. Action du bicarbonate de soude. — L'action du bicarbonate de soude sur la sécrétion biliaire a été très diversement interprétée. Lewaschev et Klikowitsch avaient constaté que ce sel augmentait la quantité de la bile et plus nettement avec une dose faible de 1 gramme qu'avec 2 et 3 grammes. Prévost et Binet virent une fois un accroissement, pas de modifications la seconde fois. Nissen déclare que le bicarbonate de soude, à dose faible n'a pas d'action sur la sécrétion biliaire, mais qu'à haute dose il la diminue et il base sur cette opinion une théorie de l'action des alcalins dans la lithiase biliaire et l'ictère catarrhal. Mais il faut bien savoir ce que Nissen entend par haute dose, ce sont des doses énormes, 15 et 20 grammes en une fois à un chien de 20 kilogrammes. Pour lui, 5 grammes comptent comme dose faible. Nul n'a jamais songé à administrer à

un malade 45 ou 75 grammes de bicarbonate de soude d'un seul coup, ni même en vingt-quatre heures. Ces doses extraordinaires ne manqueraient pas de provoquer des troubles digestifs et c'est probablement à cette cause qu'est due la diminution de la bile rendue par l'animal sur lequel Nissen a fait ses recherches. En pareille circonstance la dose de 5 grammes est déjà très forte.

J'ai fait quatre expériences avec le bicarbonate de soude. Il a été donné 4 grammes le 10 février, 2 grammes le 19 février et le 2 mars, 1 gramme le 24 février, toujours dans 100 centimètres cubes d'eau. Dans un seul cas, 2 grammes ont paru agir ; il y a eu, dans les neuf premières heures, 88 centimètres cubes de bile secrétée au lieu de 73 la veille. Mais il peut y avoir eu une coïncidence fortuite, car dans les autres cas le résultat a été nul et, en somme, nous pouvons admettre que le bicarbonate de soude, même à forte dose, n'a pas d'action en plus ou en moins sur la quantité de bile. Quant aux principes constituant, les sels biliaires et les savons ont diminué dans deux cas, ils sont restés stationnaires dans un troisième; il n'y a rien de constant pour les graisses.

7. Action du salicylate de soude. — La plupart des auteurs ont constaté que le salicylate de soude augmente notablement la quantité de bile. C'est aussi le résultat auquel je suis arrivé. Je n'ai pas obtenu d'action cholaguogue bien positive avec la dose de 1 gramme, mais elle a été très nette avec 1 gr. 50.

Le 20 février à 9 heures du matin, le chien II a reçu par la sonde 1 gramme de salicylate de soude dissous dans 100 centimètres cubes d'eau; la quantité de bile recueillie fut de 252 centimètres cubes en vingt-quatre heures ; le 18 février l'animal avait donné 223 centimètres cubes ; il y a donc eu légère augmentation (le chiffre de la veille était de 256, mais ce jour-là on avait administré du bicarbonate de soude). Avec la dose de 1 gr. 50, l'effet est immédiat et beaucoup plus intense ; ainsi le 22 février, le chien, après avoir reçu 1 gr. 50 de salicylate de soude le matin à 9 heures a donné 107 centimètres cubes de bile dans les neuf premières heures alors que la veille il n'avait fourni que 88 dans le même laps de temps ; en vingt-quatre heures il donna 292 au lieu de 238. L'analyse de la bile dans ce cas indique que l'augmentation a porté surtout sur l'eau ; la densité de la bile ayant notablement diminué, cette diminution porte sur les sels biliaires et les savons ; les graisses augmentent un peu.

8. Action du calomel. — On a abandonné généralement l'opinion qui consistait à ranger le calomel dans les meilleures cholagoges de l'ancienne thérapeutique. Beaucoup d'expérimentateurs ont constaté que la bile n'augmentait pas sous son influence et même quelquefois diminuait (Mosler, Kölliker et Müller, Prévost et Binet). C'est à ce dernier résultat que je suis arrivé.

Avec la dose de 0 gr. 10, il y a eu un vomissement, une selle solide terminée en diarrhée ; le soir l'animal n'a mangé que la moitié de sa viande. Les fèces ont été verdâtres quoique le cholédoque fut lié et réséqué, ce qui démontre une fois de plus que cette coloration spéciale n'est pas due à la sécrétion hépatique. La bile a subi une diminution énorme : 37 centimètres cubes pour les neuf premières heures au lieu de 77 centimètres cubes, 147 centimètres cubes en vingt-quatre heures au lieu de 262 centimètres cubes. La diminution a persisté le lendemain, mais, le surlendemain, la sécrétion a repris son activité et l'animal a fourni un chiffre semblable à

celui des jours précédant l'administration du calomel (252 centimètres cubes). Cette diminution de plus de moitié de la quantité de bile dans les neuf premières heures n'a porté presque que sur l'eau. La bile a atteint une densité considérable. Le poids de l'extrait sec était de 6,51 pour 100, c'est le chiffre le plus fort que j'ai trouvé pour les matériaux solides, mais cela est dû sans doute à la matière colorante et aux sels, car les sels biliaires et les sucres ont diminué de plus de moitié, les graisses ont peu augmenté.

Les faits sont assez positifs pour que l'on soit en droit de croire que sous l'influence du calomel à dose purgative, il y a abaissement considérable de la quantité de la bile et que la diminution porte aussi nettement sur les sels biliaires et les savons.

Injection par la sonde de 100 centimètres cubes de bile le 25 janvier à 5 h. 30 m.

	Bile émise les 28-29 janvier de 5 h. du soir à 8 h. du matin		Bile émise les 29-30 janvier de 5 h. du soir à 8 h. du matin	
	p. 100	p. 15 heures	p. 100	p. 15 heures
Quantité	»	115 cc.	»	180 cc.
Extrait sec	3,95	4,54	5,14	9,25
Sels biliaires. / Savons	1,62	1,86	2,411	4,33
Graisses	0,42	0,48	0,37	0,66

Injection par la sonde de 100 centimètres cubes d'huile d'olive et de 50 c.c. de bile.

	Bile de 24 heures avant		Bile de 24 heures après	
	p. 100	p. 24 heures	p. 100	p. 24 heures
Quantité	»	240 cc.	»	229 cc.
Extrait sec	3,20	7,68	3,47	7,94
Sels biliaires. / Savons	1,42	3,40	1,731	3,96
Graisses	0,168	0,396	0,195	0,44

Injection par la sonde de 100 centimètres cubes d'huile d'olive le 2 février.
Injection du mélange de 100 centimètres cubes d'huile d'olive et 100 c.c. de bile le 3 février.

	Bile du 1er février		Du 2 février		Du 3 février	
	p. 100	p. 24 heures	p. 100	p. 24 heures	p. 100	p. 24 heures
Quantité	»	200 cc.	»	220 cc.	»	196 cc.
Extrait sec	3,84	7,68	3,42	7,52	4,55	8,91
Sels biliaires / Savons	1,712	3,424	1,53	3,36	2,01	3,88
Graisses	0,16	0,32	0,268	0,58	0,166	0,32

Injection par la sonde de 4 gr. bicarbonate de soude le 10 février ; 3 gr. savon le 11 février.

	Bile du 9 février de 8 heures à 5 heures		Du 10 février de 8 heures à 5 heures		Du 11 février de 8 heures à 5 heures	
	p. 100	p. 9 heures	p. 100	p. 9 heures	p. 100	p. 9 heures
Quantité	»	89 cc.	»	81 cc.	»	64 cc.
Extrait sec	3,38	3,00	3,50	2,68	4,07	2,60
Sels biliaires / Savons	1,51	1,34	1,29	1,044	1,63	1,043
Graisses	0,182	0,16	0,09	0,07	0,118	0,07

Injection de 2 gr. de bicarbonate de soude le 19 février; de 2 gr. de salicylate de soude le 20 février.

	Bile du 18 février de 8 heures à 5 heures		Du 19 février de 8 heures à 5 heures		Du 20 février de 8 heures à 5 heures	
	p. 100	p. 9 heures	p. 100	p. 9 heures	p. 100	p. 9 heures
Quantité	»	73 cc.	»	88 cc.	»	71 cc.
Extrait sec	4,10	2,99	3,65	3,21	4,15	2,94
Sels biliaires / Savons	2,16	1,57	1,801	1,58	2,13	1,51
Graisses	0,106	0,07	0,10	0,08	0,09	0,06

Injection de 1 gr. 50 de salicylate de soude le 22 février. Injection de 100 c.c. d'huile d'olive le 23 février. Injection de 1 gr. de bicarbonate de soude le 24 février.

	Bile du 21 février		Du 22 février		Du 23 février		Du 24 février	
	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.
Quantité	»	88 cc.	»	107 cc.	»	90 cc.	»	60 cc.
Extrait sec	3,55	3,12	2,30	2,46	3,60	3,06	3,70	»
Sels biliaires / Savons	»	»	1,39	1,48	1,92	1,72	»	»
Graisses	»	»	0,13	0,139	0,336	0,302	»	»

Injection de 2 gr. de bicarbonate de soude le 2 mars; de 15 cc. de glycérine le 3 mars; de 10 centigr. de calomel le 4 mars.

	Bile du 1er mars de 8 h. à 5 h.		Bile du 2 mars de 8 h. à 5 h.		Bile du 3 mars de 8 h. à 5 h.		Bile du 4 mars de 8 h. à 5 h.	
	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.	p. 100	p. 9 h.
Quantité	»	77 cc.	»	77 cc.	»	71 cc.	»	37 cc.
Extrait sec	4,20	3,23	4,15	3,29	4,20	3,23	5,80	»
Sels biliaires / Savons	2,121	1,68	2,01	1,54	2,152	1,527	1,82	0,67
Graisses	0,07	0,053	0,20	0,154	0,068	0,05	0,38	0,14

Archives de Physiologie, juillet 1897; *Lyon médical*, 1897, p. 524.

XVI. PEPTONES

Action sur la sécrétion et l'excrétion de la bile. — Asher soutient que la lymphe est un produit de sécrétion et dépend du travail des glandes. D'après cet auteur, toute condition qui augmente l'activité d'une glande augmente parallèlement la quantité de lymphe secrétée par cette glande. A l'appui de son opinion Asher a cité un grand nombre d'expériences intéressantes. Toutes ne sont pas également démonstratives. La peptone augmente beaucoup la quantité de lymphe thoracique (Heidenhain); or, d'après Asher, l'action lymphagogue de la peptone s'explique par l'action excito-sécrétoire de cette sub-

stance sur le foie. Asher et Barbera ont vu que, si on injecte de la peptone dans les veines d'un chien porteur d'une fistule biliaire permanente (par abouchement de la vésicule à la peau, le cholédoque étant lié), la quantité de bile qui s'écoule par l'orifice de la fistule augmente considérablement.

Mes expériences prouvent que la peptone exerce une action d'arrêt sur la sécrétion biliaire et fait contracter énergiquement la vésicule.

L'expérience est réalisée sur le chien curarisé à la dose limite. On enregistre les mouvements de la vésicule au moyen d'une ampoule en baudruche introduite par le fond de l'organe et reliée à un manomètre à eau muni d'un flotteur inscripteur en bougie. Une canule est introduite dans le cholédoque et reliée à un tube de 4 millimètres de diamètre, placé horizontalement sur une règle graduée. On compare avant et après l'injection de peptone, le nombre de centimètres parcourus par le ménisque de bile le long de la règle graduée dans un temps donné. La peptone (de Witte) est injectée dans la jugulaire à raison de 60 à 90 centigrammes par kilogramme d'animal dans une petite quantité d'eau, 25 centimètres cubes en tout. On a vérifié dans tous les cas, que le sang était devenu incoagulable.

Je citerai deux exemples seulement. Dans le premier cas il s'agit d'un chien de 8 kilogrammes. On a injecté 6 à 7 grammes de peptone, et provoqué une contraction de la vesicule d'une durée de 6 minutes environ. Dans le second cas il s'agissait d'un chien de 9 kilog. 300 on injecta 5 à 6 grammes de peptone. L'injection provoqua une contraction de la vésicule d'une durée de 25 minutes environ. Les résultats concernant l'écoulement de la bile par le cholédoque sont consignés dans le tableau ci-joint.

Longueur en centimètres parcourue par la bile sur la.règle graduée :

Avant l'injection. . . .	5 c.	en 2	minutes	5 c.	en 2	minutes
	4,05	2	—	5	2	—
	4	2	—	4	2	—
Injection	2	2	—	3,75	2	—
	2,05	2	—	0,75	2	—
	1,05	4	—	0,75	2	—
	0,75	4	—	1,15	2	—
	0,75	5	—	1,02	2	—
	0,75	5	—	1,04	2	—
	0,75	5	—	2,04	2	—
	0,75	5	—	2,01	2	—
	1	3	—	1,02	2	—
	1	5	—	1,04	2	—
	1,75	5	—	1,01	2	—
	1	5	—	1,01	2	—
	1	5	—	1	2	—
	1	5	—	0,07	2	—
	1,75	5	—	0,07	2	—

Société de Biologie, 1903, p. 314 : *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, avril 1903.

XVI. UPAS ANTIAR

Poison des flèches étudié déjà par un grand nombre d'auteurs.

Injecté dans les veines, même à faible dose (0,01) l'upas antiar élève considérablement en quelques secondes la pression (fait connu). L'élévation se manifeste chez la grenouille, la tortue, le chien, le lapin, etc. Chez le chien j'ai vu la pression s'élever à 30 centimètres de mercure. L'effet ne persiste pas, mais peut être reproduit par de nouvelles doses.

L'upas agit par l'intermédiaire des centres bulbo-médullaires. Si on sectionne les deux splanchniques, sur un chien curarisé, auquel on a donné une faible dose d'upas, la pression revient graduellement à la normale.

Chez le chien l'amplitude du pouls et des battements cardiaques augmente considérablement. Le cœur devient irrégulier et présente de nombreuses systoles avortées. La section des vagues et des accélérateurs, l'atropine, empêchent les modifications du rythme et retardent la mort. Les nerfs du cœur deviennent inexcitables sous l'influence de fortes doses, lorsque la mort est proche. La mort survient par arrêt du cœur. Deux centigrammes dans les veines amènent en 10 à 15 minutes la mort d'un chien de taille moyenne dans les conditions ordinaires. Fait anciennement connu, l'upas agit non seulement par l'intermédiaire du système nerveux, mais aussi sur la fibre cardiaque elle-même. La pointe excisée du cœur de la grenouille perd son excitabilité.

Archives de Physiologie, juillet 1892.

XVII. TOXINE TÉTANIQUE

1. Période d'incubation. — Courmont et Doyon ont démontré les premiers, dès 1893, qu'il existe des produits solubles microbiens caractérisés par le fait capital de la nécessité d'une incubation que l'augmentation des doses et le choix de la porte d'entrée ne peuvent ni supprimer, ni raccourcir au delà d'une certaine limite.

La toxine tétanique est le type de cette classe particulière de toxine créée par nous. Cette classe s'est postérieurement enrichie de nouveaux exemples. Nous-mêmes avons montré que certains symptômes de l'intoxication diphtérique n'apparaissent que tardivement (hypothermie, vaso-dilatation). D'autres poisons non microbiens agissent de même : la ricine, l'abrine... Certains sels de cuivre, d'étain, ne seraient toxiques qu'après incubation.

La toxine tétanique est incapable de produire des contractures immédiates, comme la strychnine, par exemple; elle a besoin d'une période silencieuse, dite d'incubation. Elle se sépare ainsi de la grande majorité des toxines connues.

La période d'incubation existe toujours, chez tous les animaux, chez l'homme, et quelle que soit la voie d'introduction du poison. On ne peut la supprimer, même avec des doses colossales. A partir de la dose suffisante pour amener la mort, l'incubation ne peut être raccourcie que d'un temps très court, en augmentant les doses; avec des doses non mortelles, l'incubation est d'autant plus longue que la dose est moins forte. Par contre, la dose a une grande importance sur la survie; l'animal meurt d'autant plus vite que la dose est plus forte.

Expériences. — Chez un chien de 15 kilogrammes, l'injection progressive en 3 heures de 358 centimètres cubes (plus de 100 doses mortelles) d'une culture filtrée très active, tuant le cobaye à 1/2000 de centimètre cube, les contractures et la dyspnée ont apparu après une incubation de vingt heures. — Vingt-six cobayes de 500 grammes reçoivent sous la peau de la cuisse des doses progressivement croissantes (concentrées dans le vide pour les plus fortes) de toxine d'activité moyenne. On recherche avec soin l'apparition de la première contracture. La date de la mort est comptée à partir de l'injection. La toxine, active à 1/8000, a tué le cobaye à 1/600 de centimètre cube. La durée de l'incubation a été pour les cobayes 3 à 11 d'autant plus longue que les doses injectées étaient plus minimes; mais à partir du cobaye 12, qui a reçu une seule dose mortelle, elle n'a été abrégée que de deux heures pour les cobayes 12 à 25 qui ont reçu jusqu'à 30.000 doses mortelles et d'une heure de plus pour le cobaye 26 injecté avec 90.000 doses mortelles. L'incubation minima a été de 12 à 13 heures et n'a pu été raccourcie. Par contre la survie a été d'autant plus courte que la dose était plus forte; le cobaye 26 n'a survécu que deux heures à l'apparition des contractures.

Pendant l'incubation, il ne se produit (chez le chien) aucun trouble de la respiration ou de la circulation.

Nous avons réalisé toute une série d'expériences dans le but d'expliquer la période d'incubation et, d'une manière générale, le mode d'action du poison tétanique. La transfusion du sang d'un chien tétanique à un chien sain s'accompagne parfois de contractures passagères. L'extrait aqueux des muscles tétaniques, injecté à des grenouilles, strychnise celles-ci. Les urines des tétaniques sont très convulsivantes. Nous avons déduit de ces faits que la toxine tétanique provoque dans l'organisme la formation d'une substance nouvelle strychnisante. Toutefois, nos expériences n'ont pas été universellement confirmées; d'autre part, la ligature des uretères, l'ablation des reins ne provoquent pas la généralisation plus rapide du tétanos.

Société de Biologie, 1893, p. 294, 714; 1897, p. 981; 1898, p. 527, 751; *Comptes rendus Académie des sciences*, 1893, p. 593; *Archives de Physiologie*, juillet 1897; *Revue de médecine*, janvier 1894. En collaboration avec J. Courmont.

2. Marche du tétanos expérimental. — Faits antérieurs de Knud

Faber, 1889 Tizzoni et Cattani; Vaillard et Vincent. Lorsque la toxine est injectée sous la peau ou dans un muscle la contracture débute chez la plupart des animaux (souris, cobaye, lapin, chien), par les muscles de la région injectée, puis la généralisation s'opère, commençant en général par le membre opposé pour s'étendre aux autres membres et au tronc. Chez l'homme, le tétanos débute presque toujours par les muscles constricteurs de la mâchoire quelle que soit la région infectée. Il peut débuter par le muscle inoculé : cas de tétanos expérimental du docteur Nicolas; la simple piqûre de l'éminence thenar avec une aiguille fine (d'une seringue de Pravaz) encore humide de toxine, a suffi pour donner un tétanos généralisé grave à début local.

Dans le cas d'injection intra-veineuse, le tétanos se généralise d'emblée, toujours après incubation. Il faut une dose beaucoup plus forte pour tétaniser un animal. Cela est surtout bien net pour les animaux peu sensibles comme le chien. Quatre centimètres cubes par exemple, injectés dans la cuisse d'un chien, engendreront un tétanos mortel; il faudra 20 ou 25 centimètres cubes, ou même plus, de la même toxine pour tétaniser un chien de même poids, si on les introduit dans la veine jugulaire. En général on doit toujours injecter 8 à 10 fois plus de toxine dans le sang que dans le muscle ou sous la peau pour obtenir le même effet. (Courmont et Doyon.) L'injection intra-péritonéale donne également le tétanos généralisé d'emblée.

Société de Biologie, 1892, p. 1.003; 1899, p. 325. En collaboration avec J. Courmont.

3. Tétanos des solipèdes. — Chez les solipèdes le tétanos expérimental apparaît en général non pas au point inoculé, mais dans des muscles de prédilection.

Expériences. — Un âne reçoit 4 centimètres cubes de toxine dans le sterno-mastoïdien de chaque côté. Quatre jours après, les contractures apparaissent et se généralisent immédiatement. Mort en quelques heures. Deux forts chevaux reçoivent chacun 2 centimètres cubes de toxine dans un des muscles sterno-maxillaires. Après une incubation de quatre à cinq jours le tétanos débute par les oreilles et la queue pour atteindre ensuite avec une rapidité extrême les quatre membres et enfin le cou.

Les contractures peuvent cependant débuter dans le muscle injecté et même y rester localisées.

Expériences. — Un premier cheval reçoit 2 centimètres cubes de toxine peu active dans les muscles rotuliens d'un côté; les jours suivants, léger abaissement de température; 5 jours après : contractures locales, hyperexcitabilité légère des olécraniens et masseters, température normale. L'animal est sacrifié huit jours après dans le même état. Le deuxième cheval reçoit dans la même région 5 centimètres cubes de la même toxine; la température reste stationnaire. Cinq jours après, contracture nette du membre injecté; généralisation en quelques heures.

Troisième cheval injecté avec 10 centimètres cubes de la même toxine dans le sterno-mastoïdien; six jours après, début de la contracture dans le muscle injecté, généralisation en quelques heures.

Société de Biologie, 1892, p. 1003; 1899, p. 325. En collaboration avec J. Courmont.

4. Tétanos de la poule. — La poule était citée comme un animal réfractaire à la toxine tétanique. Comme le sérum de la poule n'a aucune propriété antitoxique on utilisait cet exemple contre les théories humorales de l'immunité. Nous avons prouvé que la poule est peu sensible, mais n'est pas réfractaire, à la toxine tétanique. Nous avons toujours réussi à la tétaniser en employant des doses suffisantes de toxine. L'incubation est de quatre à dix jours; le tétanos débute par la région injectée; la mort survient au bout de quatre à huit jours. Lorsque la dose injectée à été trop faible et que la poule a résisté, elle a acquis l'immunité contre une nouvelle injection ultérieure. Or, comme on sait que c'est là un moyen d'obtenir un sérum de poule antitoxique, les substances antitoxiques apparaissent avec l'immunité.

Poules	Dose injectée	Région injectée	Résultats	Incubation	Durée du tétanos	Evolution
1. . . .	8 cc.	cuisse	+	6 jours	8 jours	Mort
2. . . .	9 cc.	cuisse	+	4 jours	4 jours	Mort
3. . . .	10 cc.	cuisse	+	4 jours	4 jours	Mort
4. . . .	2 cc.	cuisse	o	—	—	—
5. . . .	4 cc.	cuisse	o	—	—	—
6. . . .	4 cc.	v. axillaire	o	—	—	—
7. . . .	10 cc.	cuisse	o	—	—	—
8. . . .	18 cc.	cuisse	+	6 jours	11 jours	Guérison
9. . . .	40 cc.	cuisse et dos	+	5 jours	3 jours	Mort
4 *bis* . .	9 cc.	cuisse	o	—	—	—
5 — . .	9 cc.	cuisse	o	—	—	—
6 — . .	9 cc.	cuisse	+	7 jours	10 jours	Guérison
7 — . .	9 cc.	cuisse	+	9 jours	8 jours	Guérison
Témoin .	9 cc.	cuisse	+	5 jours	4 jours	Mort

Les poules 1, 2, 3, ont été injectées avec une culture filtrée très active; les poules 4, 5, 6, 7, 8, 9, avec une toxine d'activité moyenne; 4 à 7 *bis* sont les poules 4 à 7 qui avaient résisté à une première injection, elles étaient vaccinées comme le montre une seconde injection faite avec une toxine très active.

Société de Biologie, 1893, p. 841. En collaboration avec J. Courmont.

5. Tétanos de la grenouille. Influence de la température. — J'ai démontré le premier en 1892, avec J. Courmont, les faits suivants : 1° la grenouille n'est pas réfractaire au tétanos; 2° la toxine tétanique, pour agir, a besoin d'une température suffisante.

a) La grenouille d'été est sensible au tétanos; la grenouille d'hiver est réfractaire.

b) Soient deux lots de grenouilles injectées sous la peau de la cuisse, chacune avec 1 centimètre cube de toxine d'activité moyenne. On place un des lots dans une chambre étuve chauffée à 30 ou 39 degrés, l'autre est maintenu à des températures inférieures à + 20 degrés, de préférence + 10 ou même au-dessous. Les grenouilles du premier lot deviennent tétaniques vers le sixième jour et meurent après huit ou quinze jours de tétanos. Celles du second lot restent indéfiniment indemnes.

c) A 25 degrés la grenouille devient encore tétanique mais après une incubation assez longue de huit à douze jours. A + 20 degrés des grenouilles ayant reçu jusqu'à 8 doses mortelles n'ont présenté aucun symptôme. A 37 degrés l'incubation minima qu'on ne peut raccourcir en décuplant les doses est de quatre jours.

L'expérience suivante met bien en relief l'influence de la température : on injecte des grenouilles avec une ou deux doses mortelles de toxine tétanique et on les maintient à des températures assez basse, + 10 degrés par exemple. Au bout de douze, trente-trois jours, ou plus, alors que les grenouilles témoins mises à l'étuve sont mortes tétaniques depuis longtemps, les grenouilles précédentes sont transportées de + 10 degrés à 37 degrés à l'étuve. Après un nombre de jours égal à celui de l'incubation nécessaire aux grenouilles chauffées, les grenouilles sont atteintes de tétanos mortel. *L'expérience peut même réussir plusieurs mois après l'injection*, si la dose de toxine était un peu forte. La toxine se conserve longtemps dans l'organisme de la grenouille froide et ne commence à agir qu'à partir du moment où la température de la grenouille s'élève suffisamment. Ces expériences ont été confirmées par Busehke et Oergel (1893), Gumprecht (1894), Metchnikoff (1897), Knorr (1898), Collina (1898), etc.

Congrès de Physiologie de Liège, 1892; *Société de Biologie*, 1893, p. 618; 1898, p. 344; *Lyon médical*, 1893, p. 298, t. LXXIII.

6. Tortue. — La tortue est réfractaire à la toxine tétanique à toute température (non publié). M. Metchnikoff a constaté le même fait.

7. Mécanisme des contractures. — Les contractures disparaissent ou n'apparaissent pas dans un grand nombre de conditions; à savoir :

Pendant l'anesthésie (chloroforme);

Sous l'influence du curare;

Après la section des racines ou des nerfs moteurs, déjà vu notamment par Vaillard et Vincent, 1891.

Après la destruction de la moelle (Vaillard et Vincent, 1891).

Après la section de tous les nerfs sensitifs de la région correspondante.

Si on compare chez le chien l'excitabilité des nerfs moteurs et sensitifs d'un membre tétanique, on constate que le nerf sensitif est hyperexcitable.

La toxine tétanique n'agit pas sur le muscle, mais sur le système nerveux. Les contractures sont probablement d'origine réflexe et résultent de l'hyperexcitabilité du système sensitif.

Le muscle contracturé depuis un temps suffisant ne revient plus sur lui-même lorsqu'on le soustrait à toute influence nerveuse ; il est profondément altéré et sa contractilité a presque entièrement disparu. Ce phénomène ne s'observe pas chez la grenouille.

Congrès de Physiologie de Liège, 1892 ; *Archives de Physiologie*, janvier 1893, deux mémoires, avril 1894, avril 1895 ; *Province médicale*, 1893, p. 25, 27, 61, 74. En collaboration avec J. Courmont.

8. Section des racines sentives. — Nous avons sectionné les racines sensitives correspondant à un membre avant et après l'apparition du tétanos. Le tétanos ne se produit pas ou cesse dans le membre correspondant.

a) Nous avons injecté la toxine comparativement dans la patte postérieure de deux chiens, dont l'un a subi au préalable la section de toutes les racines sensitives correspondantes à cette patte. Lorsque le témoin a déjà du tétanos local, l'opéré ne présente aucune contracture. La généralisation se fait chez les deux animaux en respectant toujours la patte dont les muscles sont reliés à la moelle par les seuls filets moteurs.

b) Sur de jeunes chiens présentant un tétanos local ou généralisé on sectionne huit racines postérieures à partir de la onzième dorsale. Les contractures de la patte postérieure correspondante cèdent graduellement et disparaissent après la section de la dernière racine. Le tétanos devient souvent subitement plus intense dans les autres membres.

c) Pour éviter que des excitations puissent atteindre les centres moteurs de la patte insensible en suivant les nerfs sensitifs des autres points du corps on sectionne sur un jeune chien atteint de tétanos local d'une patte postérieure les racines sensitives lombaires et sacrées des deux côtés à partir de la dernière dorsale inclusivement, puis la moelle au-dessus de la dernière paire dorsale. Les muscles de la patte tétanique ne tiennent plus par leurs nerfs moteurs qu'à un tronçon de moelle ne recevant aucune incitation sensitive ; ils deviennent souples. Le tétanos ne se généralisera qu'au train antérieur.

Archives de Physiologie, janvier 1893, avril 1895. En collaboration avec J. Courmont.

9. Section des nerfs musculaires. — Chauveau a montré que toutes les fibres sensitives du muscle sterno-mastoïdien des solipèdes sont condensées en un filet anatomiquement distinct des nerfs moteurs.

Nous avons inoculé comparativement sur un âne et deux chevaux les muscles sterno-maxillaires, les uns normaux, les autres privés de toute sensibilité par la section du filet sensitif. En admettant (ce qui est la règle de la plupart des animaux et ce qui s'observe aussi chez les solipèdes) que la contracture débute par le muscle injecté, l'expérience devait nous renseigner sur le rôle du nerf sensitif musculaire. Nos expériences, toutefois, n'ont pas atteint le but proposé par suite de la marche imprévue du tétanos chez nos sujets inoculés.

Ane : 4 centimètres cubes dans chaque sterno-mastoïdien, dont l'un a le nerf coupé; quatre jours après, début du tétanos immédiatement généralisé. Deux chevaux. Sur l'un d'eux, le nerf du sterno-mastoïdien est coupé d'un côté. Injection de 2 centimètres cubes de toxine dans le muscle d'un côté. Examen toutes les deux heures, marche parallèle, début cinq jours après dans les oreilles et la queue. Généralisation en quelques heures, sauf aux muscles du cou. Trois heures plus tard, contracture du cou; les sterno sont les derniers atteints; pas de différence entre le muscle insensible et le sain, tous deux étant d'ailleurs les moins atteints du corps.

Société de Biologie, 1892, p. 1003. En collaboration avec J. COURMONT.

10. Influence comparée sur l'excitabilité des systèmes nerveux moteur et sensitif. — Le poison tétanique ne modifie pas l'excitabilité des nerfs moteurs, mais agit comme s'il s'adressait au système sensitif.

La démonstration repose notamment sur le fait suivant. On excite sur un jeune chien atteint de tétanos local, comparativement les racines motrices et sensitives correspondant au membre tétanique et celles du côté opposé. La moelle était transversalement sectionnée au-dessus de la région lombaire, dont toutes les racines sensitives étaient coupées. Il existait donc un tronçon médullaire sans communication sensitive avec les extrémités ou les autres centres, et relié par les nerfs moteurs aux deux pattes postérieures dont une seule était tétanique. L'excitation des racines sensitives du côté sain avec le courant (induit) faible qui ne produit rien dans la patte correspondante fait contracter l'autre patte antérieurement tétanique. L'excitation directe de la moelle avec le courant faible ne provoque de contractures que du coté malade. Les racines motrices sont également excitables des deux côtés.

Archives de Physiologie, avril 1894. En collaboration avec J. COURMONT.

11. Lésions nerveuses. — Les cellules médullaires du cobaye atteint de tétanos local ou généralisé, mort spontanément ou sacrifié, présentent presque toujours au moyen des récentes méthodes de coloration (Nissl) des aspects anormaux (6 animaux). Ces altérations sont variables en intensité et en dissémination, sans que ces différences correspondent aux différentes phases de l'intoxication Elles peuvent être, dans des cas de tétanos généralisé, légères et même identiques à celles qu'on rencontre chez des cobayes non tétaniques (2 cobayes); elles sont bilatérales et disséminées dans toute la hauteur de l'arc médullaire chez des cobayes (2) sacrifiés à la période des contractures locales. Elles peuvent atteindre leur maximum d'intensité chez des cobayes guéris (1); elles n'ont pas de rapport avec la dose de toxine injectée. La moelle du seul lapin examiné présentait des altérations cellulaires Les cellules nerveuses médullaires de chien, mort de tétanos généralisé ou sacrifié en plein tétanos généralisé, ne nous ont présenté aucune lésion appréciable par les méthodes les plus récentes de coloration (5 chiens).

Etudes de 13 moelles dont 12 animaux rendus tétaniques par une injection de toxine : 6 cobayes, 5 chiens et un lapin. Quelques-uns de ces animaux sont morts spontanément; la plupart ont été sacrifiés : les cobayes par le chloroforme, les lapins assommés, les chiens saignés à blanc.

Société de Biologie, 1897, p 819; 1898, p. 604; *Archives de Physiologie*, janvier 1898, juillet 1898, avec quatre figures; *Congrès de médecine de Montpellier*, avril 1898. En collaboration avec J. Courmont et Paviot.

12. Élimination de la toxine tétanique. Toxicité des urines tétaniques. — 1° Les urines du chien tétanique sont hypertoxiques;

2° La toxine tétanique (poison à incubation) ne s'élimine pas habituellement par les urines chez le chien.

Nous avons injecté à des cobayes les urines journellement recueillies d'un chien avant l'injection de toxine, pendant l'incubation et pendant le tétanos, jusqu'à la mort. Nous avons employé des doses permettant la survie des cobayes et n'occasionnant pas de convulsions immédiates : 7 centimètres cubes d'urine. Tous les cobayes injectés avec 7 centimètres cubes d'urine sous la peau du dos ont survécu ou sont morts sans tétanos (un, celui du dixième jour, a présenté des convulsions terminales).

3° Les urines du chien, du lapin et de l'homme tétaniques acquièrent par le fait de l'injection de toxine tétanique des propriétés convulsivantes (sans incubation, strychnisme), qui ne préexistaient pas dans les urines du même animal (déjà vu, notamment par Ch. Bouchard).

Ex : Lapin ayant reçu 5 centimètres cubes de toxine sous la peau de la cuisse le 9; mort de tétanos généralisé le 12; l'urine de ce jour tue presqu'immédiatement ou en quelques minutes avec des convulsions un lapin (2 cent. cub. dans la veine auriculaire), une grenouille (1 cent. cub. sous la peau du dos), etc. .

4° Les urines peuvent devenir strychnisantes avant l'apparition des contractures, pendant la période d'incubation. Cette propriété n'est donc pas une conséquence de la contracture musculaire;

5° L'élimination de la substance convulsivante paraît se faire par décharges et non régulièrement. Un chien a présenté trois décharges correspondant : *a)* à la fin de l'incubation; *b)* au début de la généralisation; *c)* à la période terminale.

Des chiens sont injectés avec de la toxine tétanique. Les urines conservées en totalité, avant l'injection, pendant l'incubation, pendant le tétanos, jusqu'à la mort, ont été journellement injectées à des lapins dans la veine auriculaire jusqu'à la mort de l'animal (filtrées, neutralisées, chauffées à 35°). On a noté les symptômes, spécialement les convulsions, et enregistré à l'aide de la méthode graphique les phases de l'intoxication (respiration, circulation).

Congrès de médecine de Montpellier, 1898. En collaboration avec J. Courmont.

13. Action des centres nerveux de la grenouille sur la toxine tétanique in vitro. — Le mélange *in vitro* de tissu cérébral de cobaye, de lapin... et de toxine tétanique, neutralise les effets de celle-ci (Wassermann et Takaki). Dès lors, on peut expliquer le tétanos par une fixation de la toxine par les cellules nerveuses.

Je démontre avec J. Courmont que le cerveau de la grenouille, chauffé ou non, mélangé à la toxine tétanique, même pendant plusieurs heures, à la température du laboratoire ou à + 38 degrés, ne jouit d'aucune propriété neutralisante, même à des doses considérables. Metchnikoff avait déjà cité le cerveau de grenouille, comme incapable de neutraliser la toxine, mais la grenouille étant sensible ou réfractaire au tétanos suivant les conditions de la température (J. Courmont et Doyon, 1892), il fallait préciser.

Société de Biologie, 1898, p. 602.

14. Sort de la toxine tétanique dans l'organisme de la grenouille froide ou chauffée. — La grenouille maintenue à + 10 ou 16 degrés est réfractaire à des doses tétaniques qui donnent le tétanos à la grenouille chauffée (confirmation de nos publications précédentes).

La toxine tétanique, recherchée par l'inoculation à la souris, se retrouve toujours en plus grande quantité dans le sang que dans les organes de la grenouille et en disparaît en dernier lieu.

La toxine tétanique disparaît plus rapidement du sang et des organes de la grenouille chauffée que de ceux de la grenouille froide.

La toxine disparaît d'autant plus rapidement de la grenouille froide que la dose injectée est plus faible. On la retrouve après plusieurs mois chez la grenouille ayant reçu cinq ou six doses mortelles; elle disparaît vers le trentième jour si on n'a injecté qu'une dose mortelle, et entre le onzième et le vingtième si la dose était inférieure à une dose mortelle.

Chez la grenouille chauffée et devenant tétanique, même injectée avec une dose très faible, non mortelle, il existe toujours de la toxine dans le sang au moment où éclatent les contractures. Cette toxine disparaît toujours, même si l'injection a été forte (3 doses mortelles), au bout de quelques jours de tétanos; la grenouille vit encore plusieurs jours, atteinte de tétanos intense, sans que l'inoculation du sang à la souris puisse y déceler de la toxine.

Chez la grenouille chauffée et devenant tétanique, ou froide et réfractaire, le foie contient de la toxine, mais en quantité moindre que dans un poids égal de sang. Elle disparaît plus vite du foie que du sang.

Le système nerveux central de la grenouille est, dans tous les cas, assez pauvre en toxine tétanique. Chez la grenouille chauffée n'ayant reçu qu'une dose

mortelle, il n'en contient plus avant la fin de la période d'incubation, deux jours avant l'apparition des contractures. Chez la grenouille chauffée ayant reçu une dose plus faible, qui deviendra tétanique, mais guérira, le système nerveux central ne contient de toxine à aucune période. Chez la grenouille froide, réfractaire, le système nerveux central ne contient qu'exceptionnellement de la toxine à moins que la dose injectée ne soit très forte (3 doses mortelles).

Pendant l'incubation, le système nerveux central de la grenouille chauffée, injectée avec une dose moyenne, paraît contenir plus de toxine que celui de la grenouille froide.

La tétanisation de quelques souris à la suite de l'injection du système nerveux de grenouilles chauffées ou non, tétaniques ou non, montre bien que le système nerveux central de la grenouille, non seulement mélangé *in vitro* à la toxine (voir nos anciennes expériences), mais même en contact, *in vivo*, depuis longtemps, à chaud ou à froid, avec celle-ci, ne la neutralise pas. La découverte de Wassermann ne doit pas être invoquée dans les expériences faites sur la grenouille.

Après un lavage du système circulatoire de la grenouille, tétanique ou non, pendant ou après l'incubation, chauffée ou non, le système nerveux central ne contient pas de toxine, ou du moins ne tétanise jamais la souris.

Dans les mêmes conditions, le foie de la grenouille froide contient de la toxine, celui de la grenouille chauffée n'en contient pas.

J'ajoute que, dès 1893, j'ai reproduit, avec J. Courmont, parfois le tétanos après une incubation de plusieurs jours, en transfusant le sang d'un chien tétanique à un chien normal.

Société de Biologie, 1898, p. 935; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, janvier 1899. En collaboration avec J. Courmont.

Pestana (1891), le premier essaya de tétatiner la souris avec des extraits d'organes d'animaux tétaniques. A. Marie (1897), Blumenthal (1898), Ransom (1898), recherchèrent systématiquement la toxine chez les mamifères; Metchnikoff en 1897, étudia le sort de cette toxine chez les animaux à sang froid. Chez la poule, la toxine subsiste longtemps sans modifications. (Vaillard).

XVIII. TOXINE DIPHTÉRIQUE

1. Action sur la calorification. — J'ai étudié avec J. Courmont la marche de la température rectale chez le chien, le lapin, le cobaye ayant reçu sous la peau ou dans le sang la culture filtrée du bacille de Löffler. Le liquide employé tuait le cobaye en vingt ou trente heures à la dose de 1 dixième de centimètre cube injecté sous la peau.

Le chien survit deux mois et plus à l'injection dans le sang de 1/4 de centimètre cube de poison et présente des paralysies généralisées. (Roux et Yersin.) La température monte de 5 ou 6 dixièmes pendant les quinze ou dix-huit heures qui suivent l'injection, puis baisse de 1 degré environ. Cet abaissement se maintient pendant cinq ou six jours; ensuite la température redevient normale.

Le chien qui reçoit dans le sang une dose plus considérable de toxine (1 à 2 centimètres cubes) meurt en quinze heures à deux ou trois jours avec une hypothermie considérable, qui ne commence qu'après une période hyperthermique de quinze heures en moyenne, mais s'accentue jusqu'à la mort. J'ai observé le même phénomène (hypothermie précédée d'une période hyperthermique) chez le lapin injecté sous la peau avec 2 ou 3 centimètres cube des mêmes toxines. En somme, avec une dose tuant le chien ou le lapin en quelques heures ou deux ou trois jours au maximum, on observe une élévation presque immédiate de la température rectale, atteignant son maximum (1 à 2 degrés) vers la sixième heure et restant stationnaire jusque vers la quinzième heure. L'hypothermie se produit alors brusquement pour s'accentuer jusqu'à la mort qui survient avec des températures rectales de 25 à 30 degrés.

Une injection de 50 centimètres cubes de toxine tue le chien en cinq heures. La température commence à baisser trois heures après l'injection et la période d'hypothermie ne dure que deux heures. Au moment de la mort le thermomètre ne descend pas au-dessous de 34 à 35 degrés. Dans deux cas où nous avons encore augmenté la dose (53 et 65 centimètres cubes) la mort du chien est survenue également en cinq heures avec les mêmes symptômes mais sans hypothermie (38°4 et 39°3).

Le cobaye injecté sous la peau (1 ou 2 dixièmes de centimètre cube) meurt en vingt ou trente heures avec une température rectale de 35 degrés environ.

JANVIER 1895

Mise à 35°

Mort

— Lapin à 0°

---- Lapin à +35°

GRAPHIQUE X
(2 Lapins).

Toxine diphtérique.

Marche de la température. Influence de la température extérieure.

Jamais nous n'avons vu se produire l'hypothermie sans une notable période d'incubation occupée par de l'hyperthermie qui débute très rapidement après l'injection. La période d'incubation est de quinze heures en moyenne chez le chien et le lapin injectés avec 1 à 2 ou 3 centimètres cubes de toxine. Nous avons pu la raccourcir (jusqu'à trois heures) en augmentant la dose injectée; nous n'avons

jamais pu la supprimer complètement car des doses supérieures à 50 centimètres cubes, ont entraîné la mort du chien avant tout abaissement de la température rectale.

La température du local habité par les animaux injectés ne paraît pas avoir d'influence sur l'apparition plus ou moins rapide de l'hypothermie, mais elle a une grande importance quant à l'intensité de celle-ci une fois commencée. Le chien, le lapin, sont devenus comparables à des animaux à sang froid se réglant sur la température ambiante.

Les chiens amenés du chenil, où il gelait, au laboratoire chauffé, présentaient presque immédiatement une élévation marquée de leur température rectale ; celle-ci rebaissait dès que l'animal était reconduit au chenil. Si on inocule deux lapins sous la peau avec de la toxine (3 cent. cub.) leur température monte immédiatement. Un des lapins est laissé au chenil a 0 degré; baisse progressive, mort vingt-quatre heures après l'injection avec 25°8. L'autre lapin est mis dans une chambre étuve à + 35 degrés. Ce lapin meurt avec 40 degrés une heure après le premier. Un témoin placé dans la chambre étuve, sort quarante-huit heures après, avec la même température qu'à l'entrée, après avoir présenté, il est vrai, une légère élévation.

Nos expériences prouvent que la déperdition de calorique (due probablement à la vaso-dilatation observée par Roux et Yersin) joue un grand rôle dans l'hypothermie de l'empoisonnement diphtérique. Elles prouvent également que l'hypothermie n'a pas par elle-même une part importante dans le mécanisme de la mort des animaux puisqu'en l'empêchant de se produire par suppression de la déperdition de chaleur animale on ne retarde pas sensiblement la mort. Nous avons vu d'ailleurs que la mort en cinq heures peut s'observer chez le chien sans hypothermie.

Nos expériences ont servi de point de départ aux travaux calorimétriques de MM. Arloing et Laulanié.

Société de Biologie, 1895, p. 82 ; *Archives de Physiologie*, avril 1895. En collaboration avec J. Courmont.

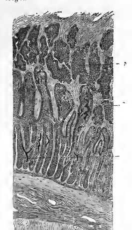
2. Lésions intestinales. — La toxine diphtérique, introduite en grande quantité dans les veines, s'élimine par l'intestin grêle et fait en cette région de l'inflammation franche. On peut donc produire de l'inflammation avec les toxines non seulement au point où on les introduit, mais au point où elles s'éliminent. (Courmont et Doyon.)

Les expériences ont été faites sur le chien.

Avec des doses faibles (1 cent. cub.) on observe seulement de la congestion généralisée avec hémorragies, infarctus, ecchymoses.

Avec 1 c.c. 5 à 2 centimètres cubes la mort survient en quinze ou vingt heures et on observe des lésions prédominantes de l'intestin grêle mais encore purement congestives. Tous les chiens ont présenté une vive congestion et des plaques ecchymotiques de la muqueuse

buccale; beaucoup offraient à l'anus du sang rouge à peu près pur, pendant les dernières heures de leur vie. A l'autopsie, outre les altérations congestives et œdémateuses des différents organes, les intestins présentaient toujours les lésions les plus apparentes. Dans un cas elles siégeaient indistinctement sur l'intestin grêle et le gros intestin. En général le maximum d'intensité est nettement sur l'intestin grêle. L'estomac est moyennement congestionné, la région pylorique reste constamment pâle, l'intestin grêle, dans toute sa longueur, est tel que nous allons le décrire et la congestion décroît notablement dans le gros intestin. Congestion diffuse énorme de l'intestin grêle. Les plaques de Peyer sont encore plus vivement congestionnées si c'est possible; elles sont plus sombres, très saillantes, paraissent ulcérées et sont recouvertes de petits points exsudatifs blanchâtres. Dans un cas ou le fond de la muqueuse était relativement peu congestionné, l'aspect général de l'intestin grêle était celui d'un intestin typhique.



Toxine diphtérique. Lésions intestinales.

Muqueuse de l'intestin grêle, épaisse, congestionnée avec la membrane exsudée en place: 1, moules glandulaires expulsés et tombés dans une couche épaisse de cellules et de mucus, dont l'ensemble forme l'exsudat membraneux de la surface; 2, villosités dont les vaisseaux sont dilatés et gorgés de sang; 3, couche glandulaire avec la même dilatation vasculaire. Chien mort en 5 h. 30, après l'injection intra-veineuse de 50 cc. de toxine.

Avec des doses de 50 à 65 centimètres cubes l'animal ne paraît pas incommodé de l'injection pendant les premières heures. Brusquement, vers la troisième heure, il devient triste, se couche, et émet par l'anus des matières jaunâtres, pseudo-membraneuses, noyées dans un enduit gélatineux, semi-liquide, tremblotant, teinté de sang. L'état de l'animal s'aggrave et la mort survient (le plus souvent subitement), vers la cinquième heure. Les muqueuses buccales sont recouvertes de sang et présentent des taches ecchymotiques; l'anus est souillé de sang; les conjonctives sont souvent injectées.

A l'autopsie, outre la congestion générale de tous les organes, on note l'aspect tuméfié, œdémateux de l'intestin grêle qui est très épaissi au toucher; sa tunique séreuse peut paraître moins congestionnée que les autres viscères. A la coupe, l'épaississement de la paroi qui est infiltrée, est très considérable. Après étalage, la surface muqueuse offre l'aspect d'une entérite membraneuse très intense, généralisée à tout l'intestin grêle, respectant presque toujours le gros intestin. La région pylorique est pâle et intacte; l'estomac est simplement congestionné.

La surface de l'intestin grêle est complètement recouverte d'un enduit épais, jaunâtre, ocreux, ayant la consistance d'une gélatine ramollie, non adhérent, s'enlevant sous forme de lambeaux membraneux tremblotants. Une partie de cet enduit expulsé pendant la vie avait formé les matières diarrhéiques signalées plus haut. Il est toujours plus abondant dans la seconde moitié de l'intestin grêle; une partie du duodenum peut en être dépourvue. Ces membranes tremblotantes enlevées, on se trouve en présence d'une muqueuse infiltrée, boursouflée, œdémateuse, quadruplée d'épaisseur, très vivement congestionnée, avec plaques ecchimotiques, recouverte d'une mince pellicule nacrée très adhérente sur laquelle se détachent des plaques de Peyer tuméfiées. Il y a quelquefois de l'ictère et une grande quantité de bile dans le duodenum.

Dans un cas nous avons obtenu les mêmes lésions sur un chien de 3 kg. 750, mort en sept heures trente à la suite d'une injection peu abondante (2 cc. 6 de toxine).

L'entérite n'est pas le fait d'une infection secondaire par les microbes de l'intestin. Nous avons fait passer pendant quarante-cinq minutes dans l'intestin d'une chienne 8 à 10 litres d'eau boriquée stérile par un entonnoir fixé dans le rectum. La plus grande partie du liquide ressortait par la bouche, l'autre par le rectum. L'injection de 65 centimètres cubes de toxine a amené la mort en cinq heures; entérite membraneuse identique à celle des autres sujets.

Société de Biologie, 1895, p. 80. En collaboration avec J. Courmont.

Examen histologique : la lésion exclusive du premier type (chien ayant reçu 1,5 à 2 cc.) est la vaso-dilatation poussée jusqu'à l'extravasation dans les points où les capillaires sont mal soutenues comme dans les follicules; pas de diapédèse. Deuxième type : lésions franchement inflammatoires. Il existe à côté de lésions d'entérite membraneuse des points d'intestin grêle privés d'exsudats, non desquamés, où prédomine la diapédèse (chien à mort rapide). Troisième type, correspondant aux lésions macroscopiques d'entérite membraneuse des chiens rapidement intoxiqués : lésions inflammatoires (congestion et diapédèse) compliquées d'un processus exsudatif uniquement cellulaire, aboutissant à la formation d'une véritable membrane non fibrineuse. Les cellules sont toutes atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse extrêmement rapide. Les trois types peuvent se rencontrer sur un même animal et ne sont que les stades des effets d'une même intoxication plus ou moins intense.

Archives de Physiologie, juillet 1895. En collaboration avec J. Courmont et Paviot, quatre figures, travail d'ensemble; *Lyon médical*, 1895, p. 120, 259, t. LXXXIX.

3. Lésions hépatiques. — Dans les cas d'intoxication suraiguë par injection intra-veineuse de toxine diphtérique chez le chien j'ai toujours obtenu chez cet animal une congestion intense du foie accompagnée, parfois, d'ictère très prononcé. Le duodénum est souvent gorgé de bile.

Chez le chien, j'ai parfois observé à la suite d'une injection de quelques centimètres cubes de toxine diphtérique dans le système veineux général la production en quelques heures d'une hépatite parenchymateuse rappelant macroscopiquement le foie infectieux de Hanot.

Les lésions toxiques suraiguës portent spécialement sur la cellule hépatique (tuméfaction trouble, désintégration protoplasmique, libération des noyaux) et sur le système vasculaire (vaso-dilatation générale, hémorragies interstitielles). Elles sont généralisées à la totalité du foie. Poussés à l'extrême en certains points, ces deux processus forment des nodules volumineux dus, soit simplement à une hémorragie en foyer (nodules saillants), soit à un foyer nécrobiotique (nodules volumineux et peu saillants).

En raison de la rapidité de l'intoxication, on n'observe ni dégénérescence graisseuse des cellules hépatiques, ni infiltration embryonnaire, ni aucune modification du tissu conjonctif des espaces portes. Il ne s'agit donc pas encore d'un processus cirrhotique, comparable à celui qui envahit le foie diphtérique humain, dont l'intoxication est plus lente.

Nos expériences démontrent que le foie infectieux peut être le fait d'une

intoxication générale et n'est pas forcément le produit d'une infection gastro-intestinale comme l'a soutenu Gastou.

Le lapin mourant en dix-sept heures à la suite d'une injection intra-veineuse de toxine diphtérique et le cobaye succombant en soixante heures à une injection sous-cutanée de 2 dixièmes de centimètre cube de la même toxine ne nous ont présenté aucune altération macroscopique du foie autre qu'une légère congestion.

Société de Biologie, 1895, p. 610 ; *Archives de Physiologie*, octobre 1895. En collaboration avec J. Courmont et Paviot.

4. Action sur les nerfs et les muscles. — Nous avons constaté des lésions nerveuses et musculaires à la suite des injections de toxine diphtérique. Nos expériences ont été faites sur la grenouille, le chien, le cheval.

Les seules lésions nerveuses observées ont été périphériques. Les névrites s'accompagnent de paralysie et d'atrophie musculaire ou peuvent ne se manifester par aucun symptôme apparent. L'excitabilité des nerfs peut même ne pas être influencée par ces lésions autant du moins qu'il nous a été possible d'en juger. Une fois, chez la grenouille, j'ai rencontré de la myosite parenchymateuse et interstitielle.

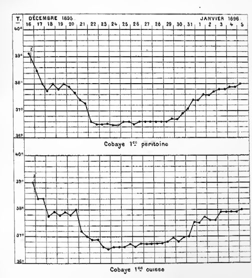
5. Influence de la température. — L'action de la toxine diphtérique sur les éléments nerveux ou musculaires paraît exiger, pour se produire, la température des animaux à sang chaud. Il faut, en effet, chauffer la grenouille à + 38 degrés pour la rendre sensible. Ce fait rapproche les poisons diphtérique et tétanique et rappelle les conditions de température indispensables à l'action des ferments solubles.

On prépare trois lots de grenouilles. 1er lot : chaque animal reçoit sous la peau d'une cuisse 1/2 centimètre cube de toxine diphtérique tuant le cobaye en trente-six heures à la dose de 1/10 de centimètre cube ; le lot est laissé à la température du laboratoire (0 à + 20 degrés) ; 2e lot : chaque animal est inoculé dans les mêmes conditions ; le lot est placé dans une chambre étuve à 38 degrés ; 3e lot : grenouilles témoins placées dans la chambre étuve. Le 1er lot injecté et non chauffé n'a présenté aucun symptôme. Les grenouilles du 2e lot injecté et chauffé ont présenté, plus d'un mois après l'injection, de l'amaigrissement, de l'atrophie musculaire des paralysies. Quelques grenouilles ont été sacrifiées dans un état paralytique complet. Toutes avaient des lésions extrêmement nettes du système nerveux périphérique (névrite parenchymateuse).

Société de Biologie, 1895, p. 362 ; *Archives de Physiologie*, mars 1895, deux figures En collaboration avec J. Courmont et Paviot.

XIX. TOXINE CHOLÉRIQUE

1. Résultats généraux. — Confirmation des expériences de Behring, Ranson, E. Roux, Metchnikoff. Le vibrion cholérique (2 échantillons : Hambourg et Massaouah) fabrique, de son vivant, des toxines qui traversent les filtres de



Toxine cholérique. Action sur la température.

Cobayes de 300 grammes inoculés, l'un dans le péritoine, l'autre à la cuisse, avec 1 cc. toxine ; vibrion Hambourg, culture aérobie filtrée à l'âge de 14 jours.

porcelaine. Cette toxine reproduit les symptômes du choléra expérimental, spécialement l'hypothermie. Elle engendre, chez le cobaye, une maladie curable, avec hypothermie et, chez le lapin, une paraplégie flasque anesthésique due à des névrites périphériques. Cette toxine est très altérable au contact de l'air; les cultures anaérobies fournissent une toxine moins active que les aérobies. Ces tra-

vaux avaient été commencés avant la publication du mémoire de E. Roux et de Metchnikoff, alors que la plus grande incertitude régnait sur l'existence et les propriétés de la toxine cholérique.

Les cultures tuées par un chauffage lent à + 53 degrés nous ont paru plus toxiques que les cultures filtrées, sans que cela démontre la présence d'une toxine plus active dans le corps des vibrions, le filtre pouvant retenir une partie de la toxine.

Archives de Physiologie, octobre 1896. En collaboration avec J. Courmont.

2. Lésions nerveuses. — Observation d'un lapin qui fut atteint, treize jours après une injection intra-veineuse de culture filtrée de vibrion cholérique, de paraplégie anesthésique et mourut trois jours plus tard. Le vibrion expérimenté était celui de Massaouah; 1 centimètre cube de culture inoculé dans le péritoine du cobaye le tuait en seize heures. La culture avait été filtrée après treize jours de végétation dans le vide à + 38 degrés. La toxine conservée sous l'huile a été injectée neuf jours après la filtration.

Névrites periaxiles (sciatique) primitives de date récente n'ayant pas encore entraîné de l'atrophie musculaire et n'ayant produit que cette altération minime des groupes externes des cellules des cornes antérieures (renflement lombaire) : dissolution légère de la substance chromatophile, sans déplacement du noyau, ni cassure des bras cellulaires, la grande majorité des cellules pyramidales restant à l'état normal, tel que le révèle la méthode de Nissl.

Société de Biologie, 1896, p. 603. En collaboration avec J. Courmont et Paviot.

XX. POISON PYOCYANIQUE

Charrin et Gley ont, les premiers, montré que des poisons microbiens exercent une action élective sur certains des nerfs vaso-moteurs. Ils ont constaté chez le lapin, intoxiqué par les produits solubles du bacille pyocyanique, que l'excitation du nerf sensitif de l'oreille n'est plus suivie de la réaction vaso-dilatatrice habituelle. Ces auteurs ont conclu que les vaso-dilatateurs sont paralysés par le poison. Nous sommes arrivés à la même conclusion par une méthode plus directe. On sait qu'il est possible, dans les conditions ordinaires, de mettre en jeu chez le lapin les dilatateurs auriculaires en portant l'excitation électrique sur la partie supérieure de la chaîne thoracique, au-dessus du ganglion cervical inférieur. Quand l'animal est sous l'influence du poison pyocyanique, cette vaso-dilatation ne se produit plus. L'excitation du nerf tympanico-lingual cesse également dans ces conditions de produire la rougeur de la langue.

Nous avons prouvé dans le même travail que le poison pyocyanique supprime ou diminue suivant les cas, chez le lapin, le pouvoir inhibiteur du pneumogastrique sur le cœur.

Société des Sciences médicales de Lyon, mai 1891. En collaboration avec M. Monat.

XXI. INFLUENCE DU FRACTIONNEMENT ET DE LA DISSÉMINATION DES DOSES

DANS L'INTOXICATION PAR LES TOXINES ET LES VENINS

But proposé. — Rechercher l'influence du fractionnement et de la dissémination de la dose de poison. Ce fractionnement ne comporte pas des injections successives espacées dans le temps, mais des injections simultanées, disséminées en plusieurs points du corps. Les résultats varient suivant le poison.

Conditions. — Nous avons injecté la même dose du même poison (toxines tétanique, diphtérique, venins de vipère et de cobra, suc de betteraves ensilées), à des lots de cobayes mâles de poids et d'âge égaux. Chez les uns, la dose complète était introduite, massive, en un seul point du tissu cellulaire sous-cutané, chez les autres elle était fractionnée, divisée et injectée en autant de régions différentes du même tissu.

Résultats. — Toxine tétanique. Deux différentes. Séries comparatives avec doses variées. Le fonctionnement et la dissémination ne raccourcissent pas l'incubation, mais hâtent la mort en produisant d'emblée un tétanos généralisé à toutes les régions injectées. Les cobayes injectés en un point peuvent survivre sept ou huit fois plus que les autres. En général, la mort est d'autant plus rapide que le fractionnement est plus considérable. Une dose incapable de tuer, si on l'introduit d'une façon massive, en un seul point du tissu cellulaire sous-cutané, devient mortelle si on la fractionne et si on la dissémine en plusieurs régions du tissu cellulaire sous-cutané. A noter que le fractionnement sous-cutané donne des effets inverses de ceux produits par la dissémination sanguine ; l'injection intraveineuse est moins nocive que l'injection sous-cutanée.

Toxine diphtérique. Quatre toxines différentes. Avec toutes, résultats absolument inverses de ceux obtenus avec la toxine tétanique. Plus la dose est fractionnée et disséminée, plus le cobaye résiste ; il peut même arriver à survivre à une injection qui est mortelle pour les témoins.

Venins. Expériences en grande partie avec des doses limites. Venins de vipère commune et de vipère peliade : le fractionnement et la dissémination de la dose permettent d'obtenir la mort en 1 h. 30 avec tous les signes classiques (abaissement de la température, lésions locales), alors que la même dose massive exige 4 h. 45 pour produire les mêmes phénomènes. A rapprocher de la toxine tétanique. Venin de cobra di capello : tue dans un temps sensiblement égal, tantôt un peu avant, tantôt un peu plus tard, les cobayes ayant reçu des doses fractionnées, comparativement aux cobayes injectés à doses massives.

Toxine pyocyanique : se comporte comme la toxine tétanique et le venin de vipère ; le fractionnement, la dissémination de la dose hâtent considérablement la mort. La dissémination en six points a tué deux fois plus vite que la dissémination en quatre points et deux fois et demie plus vite que l'injection massive.

Suc de betteraves ensilées. L'effet atténuant, sans être très considérable, est manifeste. Ce suc est donc à rapprocher de la toxine diphtérique.

Pas de différence sensible quel que soit le poison suivant que l'injection est faite aux pattes, aux parois abdominales, aux parois dorsales. L'influence du fractionnement, qu'elle fût favorisante ou atténuante, a toujours paru d'autant plus nette que le nombre des fractions de la dose toxique était plus considérable.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, mai 1899. En collaboration avec J. Courmont.

II. — RESTAURATION DES OS ET DES ARTICULATIONS

J'ai démontré, avec Cl. Martin, qu'il est possible de reconstituer une portion d'os ou un os en totalité en utilisant des appareils prothétiques destinés, non pas à se substituer à l'os d'une façon définitive dans sa fonction, mais à servir de soutien et de guide temporaire à une ossification nouvelle. Les premières tentatives sont dues à Cl. Martin (1878).

Nos expériences ont été faites sur le chien. Les appareils prothétiques étaient en platine iridié et constitués de telle sorte qu'on pouvait placer dans leur intérieur des fragments d'os frais destinés à devenir le noyau de la masse osseuse nouvelle.

Nous avons tenté, soit la restauration d'une portion de diaphyse, soit celle d'une extrémité articulaire. Les essais ont été faits, soit sur un os formant à lui seul le squelette d'un segment de membre, tel que le fémur, l'humérus, soit sur des os comme le radius qui, appartenant à un segment de membre dont le squelette a deux os, ont de ce fait une attelle naturelle qui empêche une trop grande mobilisation. La régénération des extrémités articulaires a été tentée sur le fémur et l'humérus (articulations du genou et du coude).

Les appareils sont parfaitement bien tolérés par les tissus. Ils sont englobés dans l'os néoformé et font, pour ainsi dire, partie intégrante du cal. Parfois il se produit de l'ostéite raréfiante au niveau des points d'attache des appareils, mais seulement dans les cas où les pièces ont été mobilisées avant que la régénération osseuse ait été complète.

Sur les os munis d'une attelle naturelle, sur le radius par exemple, le résultat fonctionnel est excellent. On obtient une colonne osseuse pleine soudant bout à bout les extrémités de l'os. Nous avons conservé un chien dans ces conditions pendant deux ans. Trois centimètres du radius avaient été réséqués sur la diaphyse. Une série de photographies avec les rayons Rœntgen a permis de suivre les progrès de la néoformation osseuse. Quatre mois après l'opération, les fragments osseux paraissent avoir été résorbés ; au bout de sept mois on voit

nettement dans l'appareil du tissu osseux allant d'un fragment à l'autre. Quinze mois après l'opération, la colonne osseuse est rétablie complètement avec son homogénéité première, mais il existe un vide léger entre l'os et les tiges de l'appareil et un peu d'ostéite raréfiante au niveau des vis de fixation.

Sur les os isolés (fémur, humérus) les résultats fonctionnels sont médiocres. Les appareils, quelle que soit leur solidité, sont incurvés ou cassés. Les insuccès tiennent, en partie, à l'impossibilité d'assurer sur le chien une immobilisation suffisante du membre.

Sur les extrémités articulaires nous avons obtenu un résultat satisfaisant, mais incomplet, l'animal ayant été sacrifié trop tôt. L'extrémité inférieure du fémur avait été réséquée sur une longueur de 5 centimètres et remplacée par un appareil représentant la forme et les dimensions de l'os enlevé. Au bout de cinq mois l'animal commençait à se servir de sa patte ; on le sacrifia. A l'autopsie on constata que l'ossification n'était pas complète ; il y avait quelques cassures de l'appareil; une injection a permis de voir un assez grand nombre de petites artères se ramifiant à la surface de l'os néoformé.

Archives de Physiologie, avril 1898, 3 figures.

III. — ACTION DE LA SAIGNÉE

1. Influence sur la teneur en fibrine du sang. — Une saignée abondante détermine : 1° une diminution passagère, suivie 2° d'une augmentation de la teneur du sang en fibrine ; l'augmentation apparaît peu d'heures après la saignée.

			FIBRINE DE CAILLOT POUR 1000 GR. DE SANG		
POIDS DU CHIEN	Quantité de sang enlevée	Quantité de fibrine (de battage) enlevée	Avant la saignée	Immédiatement après la saignée	Plusieurs heures après
—	—	—	—	—	—
13 kilogr.	390 cc.	1gr435	carotide 4gr06	3gr85	4gr27 six heures après
13 —	410 cc.	0 53	— 2 67	2 10	2gr57 six heures après
13 —	500 cc.	1 23	— 3 49	»	5gr04 quatre heures après
10 kg. 500	450 cc.	1 10	— 3 26	»	7gr90 vingt-quatre h. après
10 kilogr.	270 cc.	0 636	— 3 11	»	4gr36 six heures après
			jugulaire 3 02		4gr67 Id.

Société de Biologie, 1906, p. 750. En collaboration avec MM. Kareff et Morel.

2. Influence sur le glycogène du foie et le sucre du sang. — La

saignée peut faire disparaître le glycogène du foie ; elle augmente le sucre du sang (v. p. 96).

IV. — ACTION DU FROID

1. Action des basses températures sur la coagulabilité du sang, du lait et sur le pouvoir coagulant de la présure. — Pour obtenir ces basses températures j'ai employé l'air liquide. Un tube à essai étroit, en verre mince, contenant les liquides étudiés, était introduit dans l'air liquide placé dans une éprouvette spéciale. On comptait le temps d'exposition à partir de la cessation de l'ébullition tumultueuse. Ce temps variait dans les diverses expériences. Le tube était ensuite retiré du liquide, puis laissé quelques heures dans le laboratoire pour permettre l'équilibre des températures. La substance était alors soumise aux influences coagulantes en même temps qu'un échantillon témoin non refroidi. On comparait les durées de coagulation et les caillots obtenus.

Sang. — Du sang frais de chien, oxalaté à 1,5 pour 1000 a présenté les particularités suivantes : 1° à — 180 degrés ce sang constitue une masse opaque paraissant non homogène, d'aspect granité (grains blancs et rouges) ; 2° quand après treize minutes le tube est sorti de l'enceinte contenant l'air liquide, la couleur de la masse sanguine s'avive. Après quelques instants on voit sourdre un liquide d'un beau rouge rubis ; 3° le sang revenu à la température ordinaire est parfaitement fluide. A l'examen microscopique les globules rouges sont déchiquetés et complètement altérés, l'hémoglobine a diffusé ; 4° additionné de chlorure de calcium, ce sang coagule dans les mêmes conditions qu'un échantillon témoin non refroidi. Le sérum exsudé est rouge.

Lait. — Du lait frais bien homogène est maintenu pendant quinze minutes à 180 degrés. Après réchauffement, on constate la formation d'une couche épaisse de crème à la surface ; ce lait chauffé à l'étuve à 35 degrés caille sous l'influence de la présure avec la même vitesse que du lait non refroidi. Les caillots paraissent identiques.

Présure. — Des échantillons de présure commerciale liquide ont été maintenus à 180 degrés pendant une, cinq, dix et trente minutes. Des prises d'essai de ces liquides portées dans du lait chauffé à 35 degrés produisent la coagulation avec la même vitesse que la présure non refroidie. Les caillots paraissent identiques.

Société de Biologie, 1901, p. 453 ; *Lyon médical*, 1900, p. 192, 325. En collaboration avec M. Chanoz.

2. Action du refroidissement par l'air liquide sur les sérums agglutinants et les cultures agglutinables. — Dans les conditions où nous nous sommes placés, une température de 180 degrés ne m'a paru ni détruire, ni diminuer l'agglutinabilité d'une culture liquide de bacilles d'Eberth, ni le pouvoir agglutinant du sérum employé.

La conservation de l'agglutinabilité des cultures refroidies n'a rien qui doive nous étonner, puisque même des cultures tuées par une température élevée sont encore agglutinables (Widal). Mais pour le sérum, il est intéressant de voir que la substance agglutinante résiste à des températures très basses, alors qu'elle est détruite à + 70 degrés.

Nous avons employé le sérum d'un mouton inoculé sous la peau avec des cultures de B. d'Eberth, sérum qui agglutinait en vingt minutes à 1 pour 200 une culture de vingt-quatre heures de B. d'Eberth. Le sérum et la culture contenus chacun dans un tube à essai, furent plongés dans l'air liquide et maintenus à la température de ce dernier (— 180) pendant vingt minutes. Deux heures après, une fois ces liquides ramenés à la température ambiante, nous avons fait agir le sérum refroidi : 1° sur une culture normale de B. d'Eberth, en bouillon ordinaire, âgée de vingt-quatre heures ; 2° sur une portion de la même culture soumise à la température de l'air liquide. Parallèlement nous fîmes agir un échantillon de même sérum non refroidi : 1° sur la culture non refroidie ; 2° sur la culture soumise au refroidissement par l'air liquide. Toutes ces opérations furent faites en même temps, dans les mêmes conditions, par le même expérimentateur. Il fut impossible de constater, au point de vue de l'agglutination macroscopique ou microscopique une différence entre les échantillons de sérum ou de culture normaux ou refroidis. Les bacilles étaient, dans tous les cas, agglutinés au même taux (1 pour 200) et dans le même temps.

Société de Biologie, 1900, p. 764. En collaboration avec MM. Chanoz et P. Courmont.

V. — RAYONS DE ROENTGEN

Action sur le bacille de Loœffler. — Après exposition sept ou huit heures sous des tubes de Crookes très puissants : diminution très légère de la végétabilite et de la virulence, diminution très légère de la toxicité des cultures filtrées.

Province médicale, 1893. En collaboration avec J. Courmont.

VI. — ACTION DE L'AIR COMPRIMÉ

SUR LA COMPOSITION DU SANG

Il est généralement admis que la diminution de tension de l'oxygène dans le sang produit une augmentation du nombre des globules rouges et de la quantité d'hémoglobine. J'ai déterminé avec A. Morel les modifications qui surviennent dans les conditions inverses lorsque la tension de l'oxygène augmente dans le sang.

Deux lapins ont été maintenus pendant vingt et un jours à une pression croissante dans la chambre de travail d'une cloche servant à la construction d'une pile de pont. On a déterminé la quantité d'hémoglobine, la teneur en fer du sang (procédé Lapicque), le nombre et le diamètre des globules rouges. Ces déterminations ont été faites, avant l'expérience, une première fois quinze jours avant, une deuxième fois le jour même où les animaux ont été mis dans le caisson; après l'expérience, une première fois le jour même de la sortie, une deuxième fois dix jours après. Pendant le séjour dans le caisson, les animaux ont été soumis à une pression croissant graduellement d'une atmosphère + 505 grammes à une atmosphère + 1.118 grammes par centimètre carré. Un lapin témoin soumis au même régime alimentaire a été mis à la cave dans une demi-obscurité.

Sous l'influence d'un séjour de vingt et un jours dans l'air comprimé, le nombre des globules rouges a diminué de plus d'un tiers. Cette modification a disparu lorsque la pression est redevenue normale.

	Quinze jours avant	Le jour même de la mise en caisson	Le jour de la sortie	Dix jours après
Nombre de globules :				
N° 1.	5.363.000	5.239.000	3.115.000	5.487.000
N° 2. . , ...	5 053,000	5.301.000	3 239.000	5.394.000
Témoin.	5.146.000	5.394.000	5.301.000	5.239.000
Diamètre des globules :				
N° 1.	—	—	7 µ 0	6 µ 3
N° 2.	—	—	6 µ 0	5 µ 7
Témoin.	—	—	5 µ 9	5 µ 9
Quantité d'hémoglobine o/o :				
N° 1.	14	14	13	13,5
N° 2.	13,3	13,5	13	13,5
Témoin.	13,5	13,5	13,5	13

	Quinze jours avant	Le jour même de la mise en caisson	Le jour de la sortie	Dix jours après
	—	—	—	—
Quantité de fer o/o :				
N° 1	0,33	0,33	0,33	0,34
N° 2	0,29	0,30	0,29	—
Témoin	0,31	0,31	0,32	—
Densité du sang à 15° :				
N° 1	1062	1062	1062	1062
N° 2	1059	1057	1059	1061
Témoin	1060	1057	1057	1057

Société de Biologie, 1901, p. 741; *Lyon médical*, 1901, t. XCVII, p. 65.

VII. — VASO-MOTEURS DE L'ŒIL

1. Données antérieures. — Les vaso-moteurs de l'œil et particulièrement de la rétine étaient inconnus. Les renseignements que donnaient sur ce sujet les auteurs étaient vagues et n'avaient été jusqu'à ce jour qu'en partie contrôlés par l'expérimentation.

Klein et Soetlin, cités par Beaunis, assurent que le sympathique cervical ne possède aucune action vaso-motrice sur les vaisseaux rétiniens. Pour ces auteurs, c'est très probablement le trijumeau qui contient les nerfs vaso-moteurs de la rétine. Toutefois dans le laboratoire de M. Dastre, M. Poncet de Cluny ayant examiné à l'ophtalmoscope le fond de l'œil pendant qu'on excitait le sympathique cervical, a vu un certain degré de dilatation des vaisseaux se produire sous l'influence de cette excitation.

2. Extension des recherches. — En présence de ces contradictions et de ces incertitudes, j'ai entrepris, sur le conseil de M. Morat, de déterminer pour chaque membrane de l'œil (rétine, iris, sclérotique, conjonctive) la source ou les sources principales de l'innervation vaso-motrice de ces régions, ainsi que les points remarquables du trajet de ces nerfs.

Cette étude constituait le prolongement naturel des travaux de Dastre et Morat sur la topographie des nerfs vaso-moteurs.

3. Conditions expérimentales. — Nos expériences ont porté sur des chiens, des chats et des lapins. Les animaux étaient immobilisés généralement au moyen de curare donné à la dose limite. L'examen du fond de l'œil était fait avec

l'ophtalmoscope ordinaire : miroir concave percé d'un orifice central, lentille convergente interposée entre le miroir et l'œil (examen à l'image renversée).

4. **Rétine.** — Chez le chien et le chat l'excitation soit du sympathique cervical, soit du trijumeau, a pour effet univoque une augmentation de la circulation rétinienne. Chez le lapin l'excitation du sympathique au cou détermine toujours le resserrement des vaisseaux rétiniens.

L'excitation asphyxique détermine chez le chien, le chat et le lapin, la dilatation des vaisseaux rétiniens même après la section du sympathique. Ce fait démontre, ce que nous savions du reste déjà, que d'autres voies existent pour les dilatateurs en dehors du sympathique : le trijumeau. Chez le lapin, ce nerf est difficile à exciter dans de bonnes conditions d'isolement, ce qui nous oblige à nous en tenir à cette preuve indirecte.

Si, au lieu du cordon cervical, c'est la chaîne thoracique du sympathique qu'on excite, on assiste à un curieux effet d'inversion des effets de cette excitation. C'est ce qui ressort de l'expérience qui suit :

Lapine blanche; curare à la dose limite. Respiration artificielle. Ablation des têtes des trois premières côtes à droite, ablation faite en laissant la plèvre intacte. On met à nu la partie supérieure du sympathique thoracique. On glisse au-dessous de lui un excitateur en anse, et on l'excite près du sommet du poumon. Cette excitation produit une congestion très vive des vaisseaux de l'oreille, une dilatation de la pupille, une constriction des vaisseaux de l'iris et de la conjonctive : le courant était faible. On installe l'ophthalmoscope pour suivre les variations de la circulation dans le fond de l'œil. Nouvelle excitation; courant légèrement plus fort; la pupille se dilate nettement. On note une *congestion très apparente des vaisseaux rétiniens*, sans aucune phase préalable de constriction. On répète l'épreuve encore une fois ou deux; même résultat. Si, après tout cela, on excite le sympathique cervical comme d'habitude (au lieu d'élection), on observe la *constriction* des vaisseaux rétiniens, comme il a été dit plus haut.

Nous retrouvons ici un phénomène d'inversion des effets de l'excitation du sympathique qui a déjà été noté à propos de la région auriculaire chez le lapin. Les modifications circulatoires qui sont produites dans cette région par l'excitation du sympathique, changent de sens suivant que l'on excite le cordon cervical ou la chaîne thoracique (Dastre et Morat). Comme pour la rétine, *l'excitation de la partie cervicale provoque la constriction, c'est-à-dire l'activité des muscles vasculaires; l'excitation de la partie thoracique*, dans sa portion supérieure, *produit la vaso-dilatation, autrement dit l'inhibition des mêmes muscles vasculaires.* On ne peut guère expliquer ce renversement si inattendu des effets de l'excitation que par une action particulière des ganglions de la chaîne sympathique interposés sur le trajet de celle-ci : c'est dans ces centres à fonctions si longtemps inconnues que *doit être localisé le phénomène d'inhibition.*

On pourrait, à la vérité, simplifier le manuel opératoire de la précédente

expérience, comme cela a déjà été fait pour les vaso-moteurs bucco-faciaux, en s'adressant au segment de la moelle cervico-thoracique qui contient l'origine de ces nerfs (Dastre et Morat). Mais l'excitation en masse d'un organe aussi complexe que la moelle s'éloigne bien des conditions de simplicité et d'analyse que l'on demande à des recherches de ce genre pour être réellement probantes. L'excitation qui atteint alors tout à la fois tant d'éléments d'activités diverses : cellulles, fibres, centres nerveux, éléments moteurs et inhibiteurs, nerfs centrifuges et nerfs centripètes qui leur sont encore reliés par l'intermédiaire des cellules ; une telle excitation, disons-nous, ne peut donner qu'un effet résultant de toutes ces activités. Voici, dans tous les cas, une expérience de ce genre à titre de document :

Lapin, curare à la dose limite ; respiration artificielle.

On dénude au thermomètre la colonne cervicale à partir de la troisième vertèbre exclusivement. On met à nu la moelle épinière ; on sectionne celle-ci au niveau de la quatrième vertèbre. On attend vingt minutes avant de commencer les excitations.

Celles-ci sont faites dans l'ordre suivant, pendant qu'on regarde soit la circulation auriculaire, soit la circulation rétinienne au moyen de l'ophthalmoscope :

1re *excitation*, au niveau des 4e et 5e vertèbres cervicales. Rétine pâlit, oreille rougit.

2e *excitation*, plus bas, dans le voisinage de la région thoracique, à l'aide de deux aiguilles électrodes enfoncées dans la colonne. Rétine pâlit, oreille pâlit.

3e *excitation* comme plus haut, au niveau de la 4e et de la 5e vertèbres cervicales. Rétine pâlit, oreille pâlit.

4e *excitation*, nouvelle excitation identique à la précédente, au moins en apparence. Rétine rougit beaucoup, oreille pâlit.

5e *excitation*, même effet.

6e *excitation*, même effet, et, de plus, le segment antérieur de l'œil pâlit.

7e *excitation*, *id.*

En somme, nous observons encore, dans ces conditions, les deux effets antagonistes ; preuve, si l'on veut, de l'existence dans cette partie de la moelle de deux ordres d'éléments vaso-moteurs. Mais la condition déterminante qui donne aux uns le pas sur les autres, et réciproquement, nous est restée complètement ignorée.

5. Conjonctive. — Sclérotique. — Iris. — A l'égard de la conjonctive, de la sclérotique et de l'iris, le sympathique est constricteur, les vaso-dilatateurs, s'ils y existent, n'y sont pas décelables par les méthodes d'analyse actuellement en notre possession.

Les vaisseaux de la conjonctive sont facilement et directement observables. Nous conseillons de fixer attentivement les artérioles qui rampent dans cette membrane sur le bord de la cornée, plutôt encore que d'estimer le degré de coloration de la membrane elle-même dans le reste de son étendue. Les vaisseaux

de la sclérotique, bien que recouverts par les précédents, s'en distinguent facilement, comme tous les ophtalmologistes le savent. On les voit très bien par transparence à travers la membrane conjonctivale; ils affectent une direction, une disposition d'ensemble qui n'est plus la même que celle des vaisseaux conjonctivaux et si, à l'aide d'une pointe mousse, on déplace la conjonctive, on voit les deux plans vasculaires glisser l'un sur l'autre. Sur un lapin blanc on distingue surtout une veine marginale, d'où partent, comme les dents d'un peigne, d'autres petites veinules allant au bord libre de l'iris. Les moyens manquent pour étudier les réactions vaso-motrices de la choroïde.

Les vaso-moteurs de la rétine se rendent à cette membrane par la voie du trijumeau. Ils ont le même trajet que les vaso-moteurs bucco-faciaux, c'est-à-dire à partir du ganglion cervical supérieur, ils suivent le rameau cervico-gasserien, la branche ophtalmique, la racine grêle (dite nutritive) du ganglion ophtalmique et sont ensuite confondus dans le paquet des nerfs ciliaires avec les éléments de fonctions multiples qui abordent la partie postérieure de l'œil. La racin végétative du ganglion ophtalmique et le filet gros et court (dit moteur) n'en contiendraient pas. Les vaso-moteurs du segment antérieur de l'œil échappent en totalité ou en grande partie à la voie du trijumeau se différenciant ainsi encore quelque peu des vaisseaux rétiniens.

a) Lapin. Excitation du sympathique au cou (côté droit). On note : dilatation de la pupille, constriction des vaisseaux de l'iris, de la conjonctive et de la sclérotique, de la rétine (examinée à l'ophthalmoscope), des vaisseaux de l'oreille.

Section du trijumeau du même côté (droit). Nystagmus des deux yeux. L'animal s'agite et parfois présente de l'opisthotonos.

Après une demi-heure, nouvelle excitation du sympathique au cou. On voit la pupille se dilater encore légèrement.

Dans la crainte que le trijumeau soit incomplètement sectionné, on introduit à nouveau le névrotome pour parachever la section.

Excitation du sympathique : on constate encore une dilatation de la pupille très faible, mais pourtant appréciable. En même temps, constriction des vaisseaux de l'oreille, de la conjonctive et de la sclérotique. Aucun changement dans la circulation rétinienne.

L'épreuve est renouvelée un certain nombre de fois avec les mêmes résultats. Les courants étaient sensibles à la langue.

A l'autopsie, on trouve le trijumeau complètement coupé à 3 millimètres environ de la protubérance; une entaille profonde existe dans le rocher; l'anastomose du sympathique a été sûrement coupée.

b) Chien. Morphine o gr. o5. Chloroforme. Section de la cinquième paire cranienne à gauche. Curare à la dose limite, respiration artificielle.

On prépare le sympathique cervical des deux côtés afin de comparer les effets de son excitation sur les vaisseaux rétiniens et juger de la différence qu'a pu apporter la section du trijumeau.

L'excitation à gauche (côté de la section) ne produit pas de vaso-dilatation de la rétine. L'excitation à droite produit l'effet accoutumé, belle vaso-dilatation. L'épreuve est plusieurs fois répétée, et les dernières fois avec des courants forts.

A l'autopsie, on trouve la cinquième paire bien coupée, y compris l'anastomose venant du ganglion cervical supérieur.

c) Chien de grande taille. Morphine o gr. o5. Chloroforme. Préparation du nerf oculo-moteur commun par ablation de l'apophyse zygomatique et ouverture de la cavité orbitaire en dehors. Curarisation de l'animal pour se débarrasser des phénomènes moteurs (mouvements de l'œil). Examen de la rétine à l'ophtalmoscope.

Le nerf est coupé à 1 centimètre environ du ganglion ; il est lié et excité. On ne voit survenir aucun changement dans la vascularisation de la rétine, pas plus que dans celle des autres parties de l'œil.

En somme, les vaso-moteurs de l'œil paraissent contenus exclusivement dans le sympathique cervico-thoracique et dans le trijumeau. Le grand sympathique cumule, à l'égard des vaisseaux du fond de l'œil, la double fonction de nerf constricteur et dilatateur des vaisseaux des deux segments antérieur et postérieur. La convergence des éléments venus du sympatique et du trijumeau se fait en des points différents pour les nerfs des deux segments oculaires ainsi considérés ; elle se fait loin des centres pour les vaso-moteurs de la partie antérieure ; beaucoup plus près de ces centres, au niveau même du ganglion de Gasser, pour les vaso-moteurs rétiniens.

Telles sont les conclusions d'ensemble auxquelles cette étude nous a conduits.

Archives de Physiologie, octobre 1890, janvier 1891.—Vasomoteurs de l'œil, travail d'ensemble, en collaboration avec M. Morat : *Archives de Physiologie*, janvier 1892.

VIII. — ACCOMMODATION

La conclusion qui s'impose des recherches expérimentales que nous avons entreprises, M. Morat et moi, est que le nerf grand sympathique cervical joue un rôle essentiel dans l'accommodation. Excité, il provoque l'aplatissement du cristallin. Il est le nerf de l'accommodation pour la vision éloignée. Ses effets ne sont bien apparents que si l'excitation surprend l'œil en état d'accommodation pour les objets rapprochés.

Pami les nerfs ciliaires, il en est de deux ordres : les uns émanent des origines du nerf moteur oculaire commun ; ils font bomber le cristallin. Les autres proviennent du sympathique cervical. Leur origine est dans la moelle. Ils produisent l'aplatissement du cristallin.

Comment comprendre les effets de l'excitation du sympathique cervical ? Le muscle ciliaire est, on le sait, l'agent des changements de courbure du cristallin. Or, il est bien prouvé que ce muscle ne peut avoir qu'un seul mode d'action : le

relâchement de la zonule et le bombement de la face antérieure du cristallin. Et cependant si nous excitons le sympathique cervical on obtient l'effet inverse. Nous soutenons, M. Morat et moi, qu'il s'agit d'un phénomène d'arrêt ou d'inhibition. C'est du moins la seule explication rationnelle que la physiologie nous offre dans son état actuel pour nous faire comprendre comment l'état d'excitation, par conséquent d'activité d'un nerf, peut déterminer le relâchement d'un muscle.

Nos expériences ont été faites sur des chiens et des chats. Pour juger des changements survenus dans l'accommodation nous avons très généralement cherché à apprécier la déformation du cristallin par les variations des images de Purkinje. Néanmoins nous avons employé des procédés de contrôle.

Expérience. — Sur un chien engourdi par la morphine ou immobilisé par le curare à la dose limite, on prépare le vaguo-sympathique dans la région du cou. Si l'on tient à se débarrasser des réflexes respiratoires qui peuvent résulter de l'excitation du vague, on aura coupé préalablement ce nerf un peu au-dessous de la base du crâne, dans le point où il est distinct du sympathique; cette précaution est inutile quand on agit sur l'animal curarisé. Elle n'est pas non plus indispensable quand l'animal est simplement morphiné. Du reste, on peut encore éviter le vague en appliquant un excitateur à demeure sur l'anse de Vieussens, à la partie inférieure du sympathique cervical, et en fermant le courant juste au moment voulu. Enfin, au lieu du chien, on peut employer le chat, sur lequel le sympathique cervical est facilement isolable du vague et chez lequel sont très visibles les phénomènes de l'accommodation comme tous les autres phénomènes oculo-pupillaires résultant de l'excitation du sympathique. On a fait l'obscurité dans la pièce où l'on opère. La tête de l'animal étant maintenue bien immobile, on place dans le voisinage de l'un des deux yeux (de celui correspondant au sympathique probablement mis à nu) une lampe donnant une image lumineuse de forme simple (un carré par exemple), qui est projetée sur l'œil comme dans l'éclairage dit *latéral*. Cette forme lumineuse y donne naissance à trois images catoptriques; ce sont les *images de Purkinje*, encore appelées *images de Sanson*. La première, droite, très brillante, se forme sur la cornée; la seconde, droite également, mais moins brillante, moins nette, se forme sur la face antérieure du cristallin; la troisième, renversée, plus petite que les deux autres, sur la face postérieure du cristallin. La seconde et la troisième sont encore appelées *première image cristallinienne* et *seconde image cristallinienne*. Pour peu que la pupille soit un peu contractée ou que l'éclairage soit un peu oblique, il peut être difficile d'apercevoir les trois images à la fois, mais c'est la seconde image de Purkinje ou première cristallinienne qu'il faut observer. On appréciera surtout sa grandeur. Il est parfaitement possible de l'estimer à l'œil nu; on peut l'examiner à l'aide d'une loupe d'un faible pouvoir grossissant. Si, dans ces conditions, on fait la section du sympathique, on pourra voir d'une façon non constante une très faible diminution de l'image; c'est déjà une indication sur la nature de sa fonction accommodatrice; mais nous en trouverons une autre bien plus évidente en examinant l'effet inverse produit par l'excitation.

Sur les animaux soumis à l'action de la morphine, la pupille est généralement très rétrécie. Le pouvoir myotique de cette substance est très évident sur le chien. Nous pensons, sans toutefois en pouvoir donner des preuves péremptoires, qu'elle produit en même temps à la dose où nous l'employons (5 centigrammes) un certain degré de spasme de l'accommodation. Cette condition est excellente pour mettre en relief l'action antagoniste qui résulte de l'excitation du sympathique. Chez l'animal curarisé, la pupille est beaucoup plus dilatée et le spasme du muscle ciliaire fait certainement défaut; il sera bon de le provoquer. On comprend bien, en effet, que, pour bien apprécier une grandeur, un mouvement aussi limité que celui

dont il est question, il est avantageux que ce mouvement n'ait pas déjà subi un commencement d'exécution, qu'il soit le plus pres possible de son point de départ. Sur l'animal indemne de tout poison, l'œil peut être accommodé au moment où on l'examine pour des distances très variables, y compris l'infini; suivant les différents poisons, il peut l'être pour des distances plus fixes, mais variables d'un poison à l'autre. C'est par ces différences que nous expliquons les difficultés assez grandes signalées par Hensen et Völkers dans leurs mémoires, et les absences de changement de la première image cristallinienne qu'ils ont souvent notés dans le cours de leurs expériences. Il est bien clair que, pour manifester l'action de l'oculo-moteur, les mydriatiques rendraient probablement des services équivalents en les graduant avec un soin extrême en raison de leur grande puissance. Les myotiques (comme les mydriatiques, du reste, sont en nombre assez grand; tous, probablement, peuvent rendre les mêmes services; celui que nous avons employé le plus souvent est la nicotine : on instillait dans l'œil 1 goutte de la solution au centième (nous n'entendons recommander de cette substance ni l'emploi clinique ni les doses); d'autres fois nous avions recours à l'ésérine.

L'action myotique de ces substances est manifestée par la contraction de la pupille, qui devient presque punctiforme. Leur action parallèle sur l'appareil ciliaire est démontrée par la diminution de grandeur de la première image cristallinienne, par la forme plus conique de l'iris, par tous les signes connus à l'aide desquels on met en évidence l'épaississement du cristallin et l'exagération de courbure de sa face antérieure. C'est lorsque tous ces signes existent que l'on peut bien rendre apparente l'action du sympathique par son excitation à l'aide des courants d'induction. Comme rythme et comme intensité, ces courants sont choisis tels qu'ils seraient nécessaires pour produire soit les phénomènes dits oculo-pupillaires, soit les phénomènes vaso-moteurs de l'excitation du sympathique.

Cette excitation produit les effets habituels et bien connus : dilatation de la pupille, légère saillie du globe oculaire entre les paupières, pour ne parler que de ce qui concerne l'œil lui-même. Si pendant ce temps on fixe attentivement la deuxième image de Purkinje (première image cristallinienne), on la voit grandir manifestement en même temps que ses bords deviennent un peu moins nets, un peu plus diffus. De ces changements de grandeur de la première image cristallinienne (la seule, du reste, qui soit modifiée par l'excitation du sympathique), nous n'avons pas de mesures précises à donner. Nous avons tenu, en effet, à simplifier autant que possible le dispositif expérimental. D'ailleurs, cette donnée quantitative n'a pas d'intérêt direct dans la question. Le grandissement de l'image est, du reste, variable suivant l'âge, suivant les animaux, suivant l'état de fatigue plus ou moins grand du nerf, etc. Ce qu'il importe de savoir, c'est que la valeur de ce grandissement est telle qu'il ne peut y avoir aucun doute sur son existence réelle et que le sens de sa variation est constant. Il nous a paru souvent que l'image s'agrandissait environ d'un tiers, d'une moitié de son diamètre; une fois, sur un chat, l'image nous a paru presque doubler.

Comme tous les phénomènes qui sont sous la dépendance des nerfs et spécialement des nerfs de la vie végétative, celui-ci n'est pas instantané ni uniforme; il présente des phases, probablement un temps de latence, celui-ci un peu court déjà pour être apprécié avec les moyens simples dont nous avons fait usage jusqu'ici. Quand on a fermé le courant qui doit donner l'excitation, on voit l'image cristallinienne grandir, non pas tout d'un coup, mais progressivement, bien qu'assez rapidement, puis elle rediminue lentement jusqu'à ce qu'elle ait repris ses dimensions premières. La forme générale du phénomène est à peu près celle des mouvements de l'iris quand le sympathique est soumis à une forte excitation, et rien n'est plus facile que d'apprécier ce parallélisme, puisqu'on observe presque nécessairement la pupille en même temps que l'image cristallinienne.

Nous avons répété cette expérience un assez grand nombre de fois. Depuis le moment où nous en avons eu fixé la technique assez simple, après avoir passé au début par quelques tâtonnements, nous n'avons jamais vu manquer ce phénomène *oculo-ciliaire* de l'excitation du sympathique. A la vérité, il peut se montrer parfois assez atténué, mais jamais il ne s'est montré inverse de ce que nous avons décrit : c'est donc bien un phénomène constant. Il nous

a paru le plus visible chez le chat, très visible chez le chien et encore nettement appréciable chez le lapin.

L'appréciation de la déformation du cristallin par les variations de grandeur de sa première image constitue le procédé le plus élégant et, en somme, l'une des plus faciles pour juger des changements survenus dans l'accommodation. Mais ce procédé n'est pas le seul.

Dans deux expériences sur le chien, nous avons introduit à travers le bord de la cornée une aiguille dont la pointe s'arrêtait au centre de la face antérieure du cristallin. Cette aiguille se prolongeait au dehors sous la forme d'un levier amplifié à longue branche extérieure et qui était équilibré de manière à appuyer légèrement sur le cristallin, afin de ne jamais quitter sa surface.

L'excitation du sympathique modifiait la position de ce levier de telle façon qu'elle indiquait toujours un abaissement de sa courte portion vers le fond de l'œil, autrement dit un aplatissement du cristallin.

Expérience. — Chien de grande taille. Morphine, 5 centigrammes. Chloroforme.

Ablation de l'arcade zygomatique, de l'apophyse coronoïde, du muscle temporal, de l'apophyse montante du maxillaire supérieur et même d'une partie des sinus frontaux. L'œil est détaché avec la glande lacrymale et l'aponévrose orbitaire qu'on décolle avec prudence au thermo-cautère. L'arcade fibro-cartilagineuse unissant les sinus frontaux à la branche montante du maxillaire superieur a été préalablement incisée. Il faut avoir soin de lier préalablement les gros troncs vasculaires. En se servant du thermo-cautère et du détache-tendon, on évite toute effusion sanguine. On incise ensuite l'aponévrose orbitaire. On arrive facilement sur le nerf optique et les nerfs ciliaires. Il faut sectionner deux ou trois muscles de l'œil pour déblayer le terrain. On isole plusieurs nerfs ciliaires.

Du côté correspondant, à gauche, on recherche le nerf sympathique cervical.

Excitation d'un premier nerf ciliaire qu'on a lié et sectionné : dilatation irrégulière en ovale de la pupille. L'image grandit, mais se déforme, semble se diffuser. Au premier moment, on est un peu dérouté pour la reconnaître. On dirait, d'après l'image, que le cristallin se déforme, se cabosse, qu'on nous passe l'expression.

Excitation d'un deuxième nerf ciliaire en anse : dilatation de la pupille, irrégulière de forme. L'image devient beaucoup plus petite. L'image était déjà cependant devenue petite sous l'influence de l'instillation de quelques gouttes de nicotine, faite quelques minutes auparavant. Néanmoins l'effet de l'excitation est de la rendre encore plus petite. L'image revient à son point de départ après l'excitation.

Excitation du sympathique au cou ; l'image grandit. Elle redevient telle qu'elle était au début de l'expérience, c'est-à-dire aussi grande que l'image cornéenne, même un peu plus grande ; la pupille se dilate beaueoup.

Excitation du sympathique au cou simultanément avec l'excitation du nerf ciliaire nº 2. On excite d'abord le nerf ciliaire : l'image devient beaucoup plus petite. On excite ensuite le sympathique au cou en tiraillant le bout céphalique. L'image grandit beaucoup. L'excitation électrique du sympathique cervical amène le même résultat. On a soin d'exciter les deux nerfs, le nerf ciliaire et le sympathique cervical simultanément.

Expérience. — Chien, taille au-dessus de la moyenne. Morphine, 5 centigrammes en injection dans le tissu cellulaire. Chloroforme. Ablation du côté droit du muscle temporal. Le muscle est détaché au détache-tendon. L'arcade zygomatique et l'apophyse coronoïde sont enlevés. On arrive facilement sur la capsule orbitaire. Il faut laisser la glande lacrymale intacte : la sécrétion des larmes lubréfie la cornée et facilite l'examen des images. — L'aponévrose orbitaire est incisée, les muscles de l'œil sont coupés. En écartant la graisse, on arrive sur le nerf optique. Un peu en dehors, on voit le nerf moteur oculaire commun avec son ganglion. Les nerfs ciliaires entourent le nerf optique. On les distingue facilement. On isole quelques-uns de ces nerfs, on passe un fil sous le ganglion ophtalmique. — On remarque que la

pupille qui était assez contractée à droite comme à gauche se dilate du côté droit à la suite de ces manœuvres sur les nerfs ciliaires — l'iris arrive même à s'effacer presque complètement. A gauche, l'iris reste contracté comme avant.

Un des nerfs ciliaires est isolé. On l'excite en anse : la pupille se contracte; l'image cristallinienne antérieure, qui était environ de la grandeur de l'image cornéenne, devient beaucoup plus petite.

On excite ensuite le sympathique au cou, en anse, du côté correspondant : la pupille se dilate; l'image grandit. De simples tiraillements du nerf sympathique amène l'agrandissement de l'image.

Un deuxième nerf ciliaire est excité en anse : constriction de la pupille; l'image devient très petite.

On excite de nouveau le sympathique après ligature. Le bout céphalique : dilatation pupillaire; l'image grandit.

Un troisième nerf ciliaire est isolé, et, excité en anse : la pupille se contracte; l'image devient petite. En même temps que ce nerf ciliaire est excité, on excite le sympathique correspondant au cou. On voit alors la *pupille rester contractée et l'image grandir beaucoup.*

Un quatrième, un cinquième nerf ciliaire sont pris ensemble et excités en anse : constriction pupillaire; l'image devient petite.

Tous les autres nerfs ciliaires sont excités ensemble : constriction pupillaire; l'image devient petite. L'anesthésie était peu profonde. On a remarqué dans cette expérience les déformations en ovale de la pupille sous l'influence de l'excitation des nerfs ciliaires dont parlent Hensen et Völkers.

Archives de Physiologie, juillet 1891. En collaboration avec M. Morat. Doyon, Thèse de la Faculté de médecine de Lyon, 1891.

IX. — TROUBLES TROPHIQUES

CONSÉCUTIFS A LA SECTION DU SYMPATHIQUE CERVICAL

La section du sympathique cervical (en plus des phénomènes oculo-pupillaires et vaso-moteurs auxquels elle donne lieu) est parfois suivie, dans la région faciale, d'altérations locales de la nutrition tout à fait semblables à celles qui relèvent de la section du trijumeau. A la vérité, ces désordres ne peuvent pas être provoqués, en coupant le sympathique, presque à coup sûr, comme il arrive pour la cinquième paire. En conservant les animaux opérés plusieurs semaines et en les examinant attentivement, on a la chance de les rencontrer. C'est ainsi que j'ai observé, avec M. Morat, les lésions suivantes, ou ensemble ou isolément : dépoli de la cornée, déformation de la paupière, chute de cils, ulcération du bord de la lèvre inférieure, œdème douloureux de cette lèvre, et, chez un lapin, cataracte molle avec adhérence de l'iris.

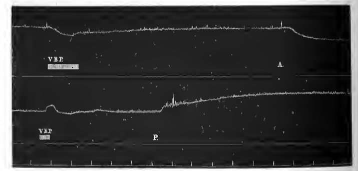
M. Beyne a exécuté sous ma direction un grand nombre d'expériences sur de très jeunes animaux. Le plus souvent on ne détermine, soit par la section du

sympathique cervical, soit par l'arrachement des ganglions, ni trouble trophique, ni arrêt de développement ; dans un cas chez un jeune chat on a observé un peu d'alopécie à l'oreille. Ces résultats sont en concordance avec les travaux de MM. Charrin et Moussu publiés à la même époque.

Comptes rendus de l'Académie des Sciences, 1897, t. CXXV, p. 124 et *Lyon médical*, 1897, p. 523. En collaboration avec M. MORAT. BEYNE. Thèse de la Faculté de médecine de Lyon, 1902.

X. — CONTRACTILITÉ PULMONAIRE

1. Action suspensive du vague. — On sait depuis P. Bert que le nerf pneumogastrique est le nerf moteur des muscles bronchiques. J'ai démontré que



Action du vague sur les muscles bronchiques.

L'excitation du bout périphérique du nerf (ligne inférieure) détermine la contraction des muscles. L'injection intra-veineuse de 2 centigr. de chl. de pilocarpine P augmente considérablement le tonus de ces muscles. Une nouvelle excitation du bout périphérique des vagues (ligne supérieure), détermine le relâchement des muscles bronchiques. L'injection intra-veineuse de 2 milligr. s. n. d'atropine A fait décontracter ces muscles.

ce même nerf peut aussi, dans des conditions déterminées, provoquer le relâchement de ces muscles. Une des conditions dans lesquelles l'influence antitonique du pneumogastrique peut être mise en évidence d'une façon constante par excitation directe du nerf, c'est l'empoisonnement préalable par la pilocarpine.

Pour étudier la contractilité pulmonaire sur l'animal vivant, la méthode que j'ai employée consiste à explorer la pression dans un poumon alors que la respiration artificielle est pratiquée par l'autre poumon. L'animal est curarisé à la dose limite suivant le procédé du professeur Morat. Une quantité de curare jugée suffisante pour immobiliser l'animal est injectée dans l'extrémité d'une patte. Dès que les nerfs moteurs de la vie de relation sont paralysés, une ligature au caoutchouc est posée au-dessus du point d'inoculation, de façon à limiter les effets de l'empoisonnement à ces nerfs, à l'exclusion des nerfs de la vie végétative. On enlève un *très large volet costal* sur un des côtés de la poitrine, en ayant soin de lier une à une et aux deux bouts chaque côte pour éviter toute hémorragie. Avec le doigt on isole facilement, au niveau de la bifurcation de la trachée, la grosse bronche qui correspond au poumon mis à nu. Un fil ciré est passé sous cette bronche au moyen d'un aiguille courbe de Deschamps. La bronche est soulevée, on y introduit une canule en verre qu'une coudure appropriée permet de relier à un manomètre inscripteur (manomètre à eau avec flotteur en bougie actionnant un levier en paille).

L'opération réussit le mieux sur la *grosse bronche gauche*. On maintient facilement en dehors de la ligature, d'une part le nerf vague et les filets pulmonaires, d'autre part les vaisseaux des poumons et des bronches. Le poumon est légèrement insufflé avec de l'air au moyen d'une tubulure latérale placée sur le tube qui fait communiquer le poumon avec le manomètre Les courbes doivent être inscrites sur un cylindre mû par un mouvement très lent.

La pilocarpine agit sur le poumon comme sur la plupart des organes contractiles. Elle fait contracter énergiquement les muscles bronchiques. L'atropine agit ici comme ailleurs d'une manière exactement inverse. L'antagonisme entre la pilocarpine et l'atropine est réversible ; le fait était connu en ce qui concerne la pupille et les glandes (Morat); je l'ai vérifié sur le terrain de la contractilité bronchique.

P. Bert a démontré que dans les conditions habituelles, l'excitation du bout périphérique des vagues provoque une augmentation du tonus des muscles bronchiques. J'ai vérifié ce fait et constaté de plus que l'excitation des nerfs pulmonaires qui partent des vagues au niveau du hile produit le même effet. L'atropine supprime l'excitabilité de ces nerfs. La section des vagues et des nerfs bronchiques diminue la tonicité des muscles de Reissessen.

2. Effet de la pilocarpine. — Toutes les fois qu'on a injecté dans les veines d'un chien de la pilocarpine on constate que l'excitation électrique du bout périphérique du vague ou des filets pulmonaires de ce nerf provoque une diminution du tonus bronchique. L'expérience peut prendre une valeur cruciale. On a soin, avant l'injection, de séquestrer un des poumons en liant en bloc ses nerfs, vaisseaux et bronches, au niveau du hile, au moyen d'une ligature en caoutchouc maintenue très serrée par une pince à pression ; on enlève ensuite les poumons, de la cage thoracique ; on met chacun en rapport avec un manomètre ; on excite simultanément les nerfs pulmonaires de l'un et de l'autre côté. La pression baisse du côté qui était perméable à la pilocarpine. Elle augmente au même

moment dans l'autre poumon. Les effets peuvent se constater encore une heure après la mort de l'animal.

Société de Biologie, 1897, p. 57; *Archives de Physiologie*, avril 1897.

Justification. — Dixon et Brodie, six ans après mon travail, décrivent exactement les mêmes faits. *J. of. Physiology,* 1903, p. 97.

3. Nitrite d'amyle. — J'ai annoncé que le nitrite d'amyle fait décontracter les muscles bronchiques. J'estime actuellement, à la suite d'expériences répétées dans différentes conditions, que cette action n'est pas certaine, sauf peut-être après contraction par administration de pilocarpine.

Société de Biologie, 1906, 522.

Hare le premier a constaté en clinique l'arrêt des hémoptysies sous l'influence du nitrite d'amyle. A. Pic et Petitjean ont démontré que le nitrite d'amyle provoque chez le chien la pâleur du poumon et une élévation de pression dans l'artère pulmonaire parallèlement à une baisse dans la carotide; ces auteurs concluent (contrairement à Plumier) à une vaso-constriction pulmonaire, J'ai dirigé le travail de MM. Pic et Petitjean pour la partie expérimentale au laboratoire. J'ai essayé de plus, avec M. Petitjean, des mesures de débit sur l'animal vivant, sans arriver à un résultat bien démonstratif.

XI. — PHÉNOMÈNES MÉCANIQUES

DE LA DIGESTION GASTRIQUE CHEZ LES OISEAUX

1. Recherches anatomiques et histologiques. — J'ai étudié la structure de la partie antérieure du tube digestif chez les Oiseaux et particulièrement l'innervation du gésier. Dans cet organe les nerfs pénètrent obliquement sous les couches musculaires lamellaires, et de là se ramifient dans l'épaisseur du muscle jusque sur la face interne de la muqueuse. On peut mettre ces nerfs en évidence par des dissociations de pièces traitées par le chlorure d'or. J'ai pu suivre aussi leur distribution sur des coupes de gésiers durcis dans un mélange d'acide picrique et d'acide osmique à 1 pour 100. A l'aide de ces mêmes méthodes, j'ai reconnu, dans l'épaisseur des masses charnues de l'estomac musculaire, l'existence de nombreuses cellules nerveuses desséminées sur le trajet de petits filaments nerveux ou groupées de manière à constituer des ganglions

distincts. Ces ganglions sont plus petits que ceux qui entrent dans la constitution du plexus superficiel. Ils sont plongés au milieu même des lamelles musculaires. La méthode de Golgi m'a donné aussi d'excellents résultats. Dans certains cas, elle a montré, dans l'épaisseur même des masses charnues du gésier, des terminaisons nerveuses, semblables à celles décrites par Drash, Ramon y Cajal, Berkley, dans la musculaire de la muqueuse de l'intestin du chien. Ce sont des filets nerveux très fins dépourvus de myéline et de toute autre gaine. Ils sont variqueux et ils se divisent parfois en un bouquet de petites fibres identiques à ceux qui semblent se terminer par un petit bouton sur les fibres lisses.

2. Application de la méthode graphique. — J'ai appliqué à l'étude des mouvements de l'estomac des Oiseaux la méthode de l'inscription graphique. On introduit par le bec et l'œsophage de l'animal en expérience une sonde munie d'une petite ampoule dilatable, on relie cette ampoule à un manomètre ; un branchement latéral permet de distendre l'ampoule et de charger avec de l'eau tout l'appareil. L'extrémité libre du manomètre est mise en communication avec un tambour inscripteur de Marey. Sur un même animal on peut explorer simultanément les différentes cavités de l'estomac. J'ai fait construire pour l'étude des mouvements du gésier et du ventricule succenturié deux sondes munies chacune d'une ampoule, mais associées en un seul instrument à la manière des sondes cardiographiques de Chauveau et Marey. Dans un grand nombre d'expériences, j'ai contrôlé l'exploration manométrique à l'aide de pinces myographiques à transmission dont les branches étaient fixées dans l'épaisseur du muscle (gésier).

3. Mouvement du jabot, du ventricule succenturié et du gésier. — Le jabot présente fréquemment des mouvements rythmés (déjà signalés par Brown-Sequard) faibles et lents. L'organe est généralement au repos dans l'animal à jeun.

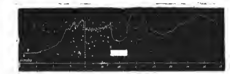
Pendant la digestion, le ventricule succenturié et le gésier sont animés de mouvements rythmés. La simple distension des ampoules dans les cavités de l'estomac suffit à les provoquer dans l'animal à jeun. La contraction du ventricule succenturié est très analogue à celle de l'estomac des Mammifères. Les mouvements du gésier se succèdent plus régulièrement et sont plus énergiques. La forme de chaque contraction est celle d'une systole cardiaque ou d'une secousse musculaire. Si on compare sur un graphique deux tracés parallèles du ventricule succenturié et du gésier, on constate généralement une alternance remarquable des contractions des deux réservoirs. Avec la pince myographique il ne se produit, sur un graphique, d'inflexion apparente que si les branches de l'appareil ont été

placées d'une manière asymétrique, dans le gésier, chacune dans la plus grande épaisseur du muscle antagoniste.

4. Innervation. — Les données antérieures se bornent à la constatation de l'action motrice des vagues.

Cl. Bernard a vu sur des pigeons que la double section des vagues paralyse le jabot. Dans un cas Chauveau a introduit le doigt, pendant l'excitation, dans l'abdomen, et senti le gésier se contracter.

5. Action du pneumogastrique. — Le nerf vague excité provoque la contraction du jabot. Sur un tracé manométrique la ligne du graphique s'élève gra-



Influence suspensive du vague sur les mouvements du gésier chez les oiseaux après l'injection de pilocarpine.

P, injection de chlorhy. de pilocarpine sous la peau ; E. exc. vague bout périph. courant induit.

duellement, se maintient au-dessus du zéro pendant un certain temps, puis redescend lentement. Généralement le tracé présente des inflexions accessoires qui traduisent des augmentations successives de pression.

La section et la ligature d'un vague provoquent souvent la contraction passagère du ventricule succenturié et du gésier. L'excitation du nerf pratiquée sur le bout périphérique détermine, si l'estomac est au repos, l'apparition de mouvements rythmés. Quand ces mouvements préexistent, ils s'accélèrent et deviennent plus énergiques. Le tonus musculaire gastrique s'exagère parallèlement, l'ensemble du tracé s'élève.

Deux cas se présentent. Tantôt les contractions s'affaiblissent et s'espacent au bout de quelques minutes et tout rentre dans l'ordre. Tantôt les mouvements deviennent progressivement plus forts et se succèdent ainsi pendant des heures, même si l'excitation qui a déterminé leur apparition a été de très courte durée. Toutefois l'activité de l'estomac ne reste ainsi soutenue que si l'un des nerfs vague est intact. L'intégrité des fibres sensitives qui sont mêlées dans ce nerf aux filets

moteurs paraît constituer une condition nécessaire à la prolongation du rythme. Il est possible que chaque contraction de l'organe provoque dans une certaine mesure et par voie réflexe l'action des centres bulbaires augmentateurs de mouvement. Toujours est-il que l'excitation du bout périphérique d'un vague, après section des deux nerfs, provoque des mouvements également rythmés, mais dans ces conditions l'activité des muscles cesse rapidement.

Parfois, à la suite de l'excitation du vague, les mouvements du gésier et du ventricule se succèdent et alternent avec une grande régularité, d'autres fois chacun de ces réservoirs est animé de battements qui ne présentent entre eux aucune relation.

6. Fibres d'arrêt. — J'ai constaté très fréquemment sur la poule et le canard qu'une excitation du pneumogastrique pratiquée sur le bout périphérique après section et ligature du nerf provoque, si le ventricule succenturié et le gésier sont animés de mouvements, l'arrêt de ces mouvements et une diminution du tonus gastrique. J'ai vu dans un cas sur une poule le pneumogastrique d'un côté provoquer des mouvements à chaque excitation; le nerf du côté opposé, excité dans les mêmes conditions, avait nettement une influence suspensive. Souvent la simple ligature du nerf vague au cou suffit à provoquer l'arrêt des mouvements de l'estomac.

Le nerf pneumogastrique agit différemment suivant que l'estomac est au repos ou en mouvement. Dans une même expérience, j'ai constaté souvent que des mouvements provoqués par une première excitation du nerf étaient arrêtés par une seconde application du courant pratiquée sur le même nerf et dans les mêmes conditions. L'influence suspensive du vague s'accuse à son maximum sur un graphique si elle s'exerce au moment précis où l'estomac est le plus contracté. Cela est vrai surtout pour le gésier. La disposition toute spéciale de la musculature dans cet organe explique pourquoi une diminution de tonicité de ses parois est généralement peu apparente dans les conditions ordinaires.

7. Nerf splanchnique. — J'ai excité le nerf splanchnique à ses origines dans le thorax ou sur son trajet le long de l'artère cœliaque. Il faut opérer sur des Oiseaux curarisés auxquels on pratique la respiration artificielle. L'animal est placé sur le côté ; on incise la peau sur toute la longueur du thorax le long de la colonne dorsale de manière à dégager la paroi costale, on enlève une grande partie de cette paroi avec des ciseaux courbes, en ayant soin de décoller au fur et à mesure les poumons qui sont étroitement appliqués contre les côtes dans la gouttière vertébrale. La masse spongieuse pulmonaire est refoulée vers la partie médiane du corps et l'on a sous les yeux les origines du splanchnique. Le nerf est

accolé à l'artère cœliaque. Pour l'isoler il faut prolonger l'incision sur la paroi abdominale et fendre le diaphragme.

Les effets de l'excitation ne sont pas univoques. Ils varient suivant les conditions de l'expérience. Après la section des deux vagues l'estomac est généralement au repos. L'excitation du nerf splanchnique pratiquée dans ces circonstances, soit au niveau de ses origines, soit sur son trajet, provoque la contraction du ventricule succenturié et du gésier. La contraction est généralement isolée. Je n'ai jamais observé une succession de mouvements rythmés comparables à ceux dont l'apparition est déterminée par une excitation du vague.

A cette différence près, l'action des nerfs pneumogastriques et des nerfs splanchniques est similaire chez les Oiseaux. C'est ainsi que si le nerf splanchnique est excité pendant l'activité de l'estomac, il se produit très généralement un arrêt de mouvement de cet organe. Il arrive aussi que les effets de l'excitation pratiquée dans ces conditions sont très nettement moteurs et inhibiteurs combinés. On peut voir là une preuve que ces nerfs contiennent réellement deux ordres de fibres mélangés sous une même gaine.

8. Action de la pilocarpine. — La pilocarpine provoque la contraction du jabot, du ventricule succenturié et du gésier. Sous l'influence de doses très minimes de poison, le tracé s'infléchit brusquement; la ligne s'élève et se maintient longtemps, parfois pendant plus d'une heure, au-dessus du zéro, puis redescend graduellement. Les tracés du gésier et du ventricule succenturié présentent une longue succession de dentelures, plus ou moins marquées, indiquant la persistance du rythme.

Deux excitations consécutives du vague ou du splanchnique sont suivies d'effets très différents si dans l'intervalle une injection de pilocarpine a été pratiquée à l'animal en expérience. Presque toujours, si le ventricule succenturié et le gésier sont fortement contractés sous l'influence de l'injection de quelques gouttes de pilocarpine, l'excitation des nerfs détermine d'une manière très nette la décontraction de ces réservoirs. En général le relâchement est suivi d'une augmentation considérable du tonus musculaire et de mouvements plus accusés qu'auparavant. C'est peut-être là une preuve que les nerfs augmentateurs des mouvements ne sont pas paralysés et restent très excitables.

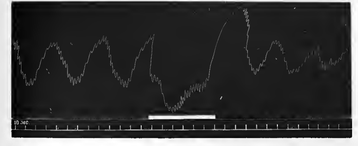
Justification. — Mes recherches ont été confirmées sur tous les points par M. Rossi.

Société de Biologie, 1897, p. 57; *Archives de Physiologie*, avril 1897.
Archives de Physiologie,, octobre 1894. Deux mémoires avec figures et tracés.
Rossi, *Archivio di Fisiologia*, 1905, 375. *Acc. dei Lincei*, 1905, 36-43.

XII. — INFLUENCE SUSPENSIVE DU VAGUE

SUR L'ESTOMAC CHEZ LE CHIEN

Morat, le premier, a prouvé, par une voie indirecte, l'existence d'éléments gastro-inhibiteurs dans le tronc du vague chez le chien. Ce physiologiste excite le bout central du vague coupé. On voit alors une inhibition très caractérisée par voie réflexe des contractions de l'estomac. Cette inhibition se fait par la voie du



Influence suspensive du vague sur les mouvements de l'estomac après l'injection de pilocarpine.

Chien curarisé de 7 kgr. 500, 1 centigr. chl. de pilocarpine dans la veine fémorale.

pneumogastrique resté intact et non par les splanchniques. En effet, après section de l'autre vague, cet effet disparaît, bien que les splanchniques soient intacts. Wertheimer a observé, à l'intensité près, les mêmes phénomènes. Les effets de l'excitation du bout central du pneumogastrique sont très atténués, si l'on coupe le nerf du côté opposé, sans cependant disparaître tout à fait. Wertheimer a constaté aussi que l'excitation du bout central du sciatique suspend ou amoindrit les mouvements de l'estomac. En cherchant à déterminer la voie centrifuge du réflexe d'arrêt, il a observé que, après la section des deux nerfs vagues, le relâchement de l'estomac est beaucoup moins prononcé.

J'ai démontré, au moyen d'un artifice, l'existence de fibres d'arrêt dans le

tronc du pneumogastrique par l'excitation directe des filets centrifuges de ce nerf.

Chez le chien, l'excitation du bout périphérique du nerf vague provoque toujours la contraction de l'estomac dans les conditions ordinaires.

J'ai constaté que deux excitations consécutives du bout périphérique du nerf vague ont des effets absolument différents, si, dans l'intervalle, une injection de pilocarpine (un à plusieurs centigrammes dans les veines) a été pratiquée à l'animale en expérience. L'influence du vague, de motrice qu'elle était, devient suspensive.

Le relâchement de l'estomac peut être constaté, soit à la simple inspection de l'organe mis largement à découvert par une incision cruciale de l'abdomen, soit en introduisant le doigt dans l'estomac par une ouverture pratiquée immédiatement au-dessous du pylore, à travers les parois de l'intestin. Avec le doigt on sent manifestement une décontraction de l'estomac, spécialement du pylore, se produire au moment d'une excitation du pneumogastrique. Le phénomène peut être inscrit. Les tracés démontrent que la diminution du tonus gastrique est en général suivie d'une contraction exceptionnellement énergique.

On sait que la pilocarpine provoque la contraction de l'estomac. Sur un graphique on voit, après l'injection intra-veineuse de cette substance, la ligne du tracé s'élever dans son ensemble et présenter des ondulations plus accusées. Il est probable que l'augmentation considérable du tonus gastrique provoquée par la pilocarpine crée une condition favorable à la mise en jeu des fibres gastro-inhibitrices contenues dans le vague.

La strychnine provoque, si l'un des nerfs vagues au moins est intact, une augmentation sensible du tonus gastrique et des mouvements plus accusés de l'estomac. Après l'injection intra-veineuse d'une dose modérée de ce poison, l'excitation du bout périphérique du nerf vague provoque, non plus le renforcement immédiat des mouvements de l'estomac, mais en premier lieu une baisse très manifeste dans la tonicité de cet organe. Cette baisse est suivie, après la cessation de l'excitation, d'une très vive contraction gastrique. Les effets de la strychnine sont à rapprocher de ceux de la pilocarpine.

Justification. — Mes recherches ont été confirmées par M. Batelli.

Doyon, *Archives de Physiologie*, avril 1895. — Batelli, thèse Genève, 1896, *Influence des méd. sur les mouv. de l'estomac*, p. 134.

XIII. — INNERVATION DE L'ŒSOPHAGE

J'ai constaté avec M. Espézel qu'un des nerfs moteurs de l'œsophage chez le chien, le pharyngien inférieur (Chauveau), provient du ganglion cervical supérieur du sympathique.

Ce fait avait d'ailleurs été vu par M. Morat plusieurs années auparavant. L'excitation de ce nerf détermine la contraction des fibres longitudinales et circulaires. Nous n'avons pas pu déceler par l'excitation directe, des fibres inhibitrices de l'œsophage chez le chien et le lapin. On connaît en clinique des cas où la dysphagie constitue en apparence toute la maladie; les bons effets de la faradisation externe ou interne de l'œsophage sont incontestables. Il y avait lieu de se demander s'il existe un nerf d'arrêt pouvant amener la décontraction de l'œsophage.

Espézel. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1901, p. 555.

Contribution à l'étude des effets circulatoires et respiratoires des excitations centrifuges du vague *(Arch. de Physiologie*, janvier 1893). Chez le chien, le vague contient des vaso-constricteurs pulmonaires; fibres récurrentes sensitives du vague aux nerfs vertébraux.

XIV. — SÉCRÉTION BILIAIRE. — BILE

1. Variations de la sécrétion biliaire. — Influence des repas. — J'ai étudié avec M. Dufourt les variations de la sécrétion de la bile chez les chiens



Fistule biliaire chez le chien.
Autopsie d'un de nos chiens un an après l'opération.

porteurs d'une fistule biliaire par abouchement de la vésicule à la peau (procédé Dastre). Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par MM. Dastre et Stadelmann. La sécrétion biliaire subit de grandes variations dont les lois ne sont pas fixées. L'influence des repas chez un animal soumis à un régime régulier paraît nulle.

DATES	Heures	Quantité de la bile secrétée	Repas
—	—	—	—
3 mars.	9,05-11,18	30	Repas de viande de 500 grammes à 7 h. 30
—	11,18- 1,31	26	
—	1,31- 3,44	22	
—	3,44- 5,57	32	Repas de 160 gr. de pain en soupe à 4 h.
—	5,57- 8,10	23	
—	8,10-10,23	16,5	
—	10,23- 7,20	94	
4 mars.	7,30- 9,20	21	Repas de viande de 200 grammes à 7 h. 30
—	9,20-11,20	18	
—	11,20- 1,20	22	
—	1,20- 3,20	28	
—	3,20- 5,20	27	Repas de 300 gr. de pain en soupe à 3 h. 30
—	5,20- 7,20	25	
—	7,20- 9,20	21	
—	9,20- 7 »	86	
6 mars.	7,30- 9 »	19	Repas de viande de 200 grammes à 7 h. 3
—	9 »-11 »	23	
—	11 »- 1 »	19	
—	1 »- 3 »	17	Repas de 250 gr. de pain en soupe à 4 h. 15
—	3 »- 5 »	27	
—	5 »- 7 »	24	
—	7 »- 9.20	150	

2. Origine de la cholestérine de la bile. — On n'est pas fixé sur l'origine de la cholestérine dans la bile. Quelques auteurs (Naunyn, Kausch) admettent qu'elle provient non seulement du foie, mais aussi des voies biliaires elles-mêmes. Nous avons cherché à contrôler cette double origine.

J'ai dosé, avec M. Dufourt, la cholestérine dans la bile de fistule et dans la bile de vésicule chez le chien. La bile de fistule était fournie par un chien opéré depuis six mois, en excellent état de santé et soumis à un régime uniforme. La bile de vésicule provenait de différents chiens. Nous avons constaté que la bile de fistule contient de la cholestérine, mais en quantité beaucoup plus faible que la bile de vésicule.

L'augmentation de la teneur de la bile en cholestérine au niveau de la vésicule ne paraît pas due à une simple concentration de la bile. La bile de vésicule non filtrée, contient sensiblement plus de cholestérine que la bile filtrée. Nos résultats peuvent s'interpréter dans le sens d'un apport de cholestérine par les parois de la vésicule elle-même et viennent à l'appui de l'opinion de Naunyn.

Dans le foie, nous avons trouvé de 30 à 80 centigrammes pour 100 de cholestérine.

La cholestérine ingérée n'est pas éliminée par la bile. Nous avons fait ingérer à un chien, par la sonde, 4 grammes de cholestérine dissoute dans l'éther. L'analyse comparative, avant et après l'injection, n'a indiqué aucune augmentation de la cholestérine de la bile.

Teneur en cholestérine de la bile de fistule et de la bile de vésicule.

NATURE DE LA BILE	Quantité	Graisses	Cholestérine	Graisses p. 1000	Cholestérine p. 1000
Bile de fistule de chien . . .	25	0,038	0,007	1,52	0,28
— — . . .	50	0,14	0,013	2,80	0,26
— — . . .	50	0,95	0,015	3,90	0,30
— — . .	200	0,558	0,039	2,79	0,19
— — . . .	200	0,27	0,053	1,35	0,26
— — . . .	200	0,64	0,05	3,20	0,26
— — . . .	200	0,37	0,056	1,86	0,28
— — . . .	200	0,43	0,078	2,15	0,39
— — . . .	300	»	0,075	»	0,25
— — . . .	1000	2,62	0,223	2,62	0,22
— — . . .	5733	11,498	0,606	2,01	0,11
Bile de vésicule de chien non filtrée.	50	0,21	0,060	4,36	1,39
— — . . .	109	0,39	0,105	3,6	1,1
Bile de bœuf filtrée	100	0,207	0,038	2,07	0,38
— non filtrée. . .	100	0,572	0,065	5,72	0,65
— filtrée	150	0,206	0,059	1,37	0,39
— non filtrée. . .	150	0,256	0,062	1,70	0,41
Bile de porc filtrée	300	8,207	0,435	27,35	1,11
— non filtrée. . .	300	13,47	1,075	44,90	3,38
— filtrée	150	2,789	0,156	21,40	1,20
Veau, non filtrée	300	»	0,633	»	2,11
Bœuf, filtrée.	200	0,358	0,096	1,79	0,48

Société de Biologie, 1896, p. 487 ; *Archives de Physiologie*, juillet 1896 ; *Lyon médical*, 1897, p. 524.

3. Nouveau procédé de préparation de la biliverdine. — La biliverdine est un produit d'oxydation de la bilirubine dont la transformation est, d'ordinaire, réalisée en dehors de l'organisme en exposant à l'air, pendant plusieurs heures, la bilirubine en solution dans les alcalis. Nous avons constaté que le bioxyde de sodium permettait de passer très rapidement de la bilirubine à la biliverdine. On mélange la poudre sèche à une petite quantité de bioxyde. On ajoute goutte à goutte de l'eau, puis de l'acide chlorhydrique dilué, jusqu'à saturation complète. La réaction n'est pas instantanée. Le mélange fonce peu à peu en couleur. On verse encore de l'acide jusqu'à l'apparition de la teinte vert franc. Le magma est jeté sur un filtre. On lave le précipité jusqu'à disparition de l'acidité des eaux de lavage. Le pigment est enfin dissous dans l'alcool qui abandonne par évaporation la biliverdine pure. Un excès de bioxyde de sodium provoque la destruction de la bilirubine.

4. Altérations microbiennes de la biliverdine et de la bilirubine. — Si on abandonne de la bile de bœuf ou de chien dans une éprouvette au

contact de l'air, à la température du laboratoire ou à l'étuve, peu à peu, la teinte verte du liquide disparaît et fait place à une belle coloration rouge, rappelant celle de la bilirubine. La transformation s'opère graduellement des parties profondes de l'éprouvette à la surface.

Le changement de coloration est dû à la réduction de la biliverdine et à l'apparition d'un pigment nouveau formé aux dépens de cette substance. Ce phénomène marque le début de la putréfaction de la bile. Il est dû à des influences microbiennes, car, à l'abri de l'ingérence des bactéries, nous avons vu la biliverdine rester inaltérée.

Un grand nombre de microbes réduisent la biliverdine; ce sont le *staphylococcus aureus*, le vibrion septique, le bacille du choléra, d'autres encore qu'on peut isoler dans de la bile abandonnée au contact de l'air.

La réduction aboutit à l'apparition d'un pigment nouveau qui présente avec la bilirubine certaines analogies, mais en diffère par des caractères essentiels. Ce pigment ne donne rien par la réaction d'Ehrlich ni par celle de Gmelin. De plus, contrairement à la bilirubine, il est soluble dans l'eau et présente une teinte dicroïque en solution aqueuse.

La bilirubine subit les mêmes transformations que la biliverdine.

Société de Biologie, 1896, p. 429, 430; *Archives de Physiologie*, juillet 1896, travaux en collaboration avec L. Hugounenq.

XV. — EXCRÉTION DE LA BILE

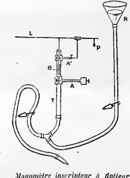
1. Direction des recherches. — J'ai entrepris une étude d'analyse, de séparation fonctionnelle, soit des divers éléments musculaires par lesquels s'exécutent les mouvements des voies biliaires (vésicule, canaux, sphincter), soit des divers éléments nerveux qui règlent le jeu de ces muscles (nerfs moteurs, nerfs d'arrêt, actions réflexes).

2. Recherches anatomiques et histologiques. — J'ai étudié et figuré la disposition générale et la structure histologique des systèmes musculaire et nerveux des voies biliaires d'un grand nombre d'animaux : Poissons, Reptiles, Oiseaux, Mammifères. Mes travaux n'apportent sur ce point particulier aucun fait nouveau. Je résumerai cependant mes recherches histologiques, parce que j'ai utilisé des procédés particuliers et étendu mes recherches à un grand nombre d'espèces.

J'ai employé principalement le procédé d'imprégnation au chlorure d'or, le procédé à l'acide osmique après le jus de citron et enfin la méthode de Golgi que je crois avoir appliqué un des premiers, avec M. Vialleton, à l'étude des centres nerveux périphériques.

La musculature est formée de fibres lisses et présente deux types qui ne sont en réalité très distincts que dans les cas extrêmes. La première disposition pourrait recevoir le nom de disposition réticulée; elle se rencontre chez le cobaye parmi les Mammifères, chez la tanche parmi les Poissons. Dans le second type, les muscles, au lieu de former des mailles assez régulières qui enserrent en quelque sorte toute la surface du réservoir, forment des faisceaux groupés suivant un petit nombre de directions principales qui se coupent obliquement entre elles (chien, chat, pigeon, carpe). A l'extrémité duodénale du canal cholédoque existe un sphincter propre indépendant jusqu'à un certain point des couches musculaires de l'intestin, déjà bien décrit par Oddi. Les nerfs, sans myéline, forment un plexus ganglionnaire qui, comme l'a montré Ranvier, siège dans l'épaisseur de la couche musculaire.

3. Application de la méthode graphique. — Chez les petits animaux, particulièrement chez les Oiseaux, la Tortue, les Serpents, les Poissons, j'ai dû me contenter de l'observation directe. Chez certains Mammifères (lapin, chat, et surtout le chien), j'ai réussi à appliquer les procédés plus précis de la méthode graphique. Pour la vésicule, l'appareil qui m'a donné les résultats les plus satisfaisants se compose : 1° d'une ampoule exploratrice en caoutchouc ou en baudruche, introduite dans la vésicule biliaire par une ponction pratiquée au niveau du fond de cet organe; 2° d'un manomètre inscripteur à flotteur en bougie. S'il s'agit du cholédoque, l'artifice, déjà utilisé pour d'autres conduits par M. Morat, consiste à faire couler dans le canal, dans le sens de la progression normale de la bile, un liquide neutre (huile) sous une pression constante, dans des conditions telles qu'on soit autorisé à rapporter les variations de la vitesse de l'écoulement du liquide, à des changements de calibre des canaux excréteurs. On dispose horizontalement, sur une règle graduée, un tube de verre relié, d'une part à un réservoir d'huile, d'autre part à une canule introduite par la vésicule dans le canal cystique. On suit sur la règle graduée le déplacement du ménisque supérieur le long de cette règle. Les variations dans la vitesse du déplacement de ce ménisque peuvent être facilement inscrites au moyen de signaux électriques disposés en regard d'un cylindre enregistreur ; elles renseignent sur la rapidité de l'écoulement du liquide à travers les canaux d'excrétion de la bile.



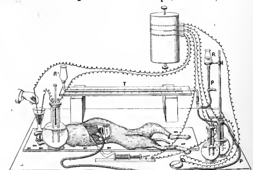
Manomètre inscripteur à flotteur en bougie (B).

La plupart des expériences ont été faites sur des animaux curarisés.

4. Mouvements spontanés des voies biliaires. — Il existe des mouvements spontanés des voies biliaires comparables à ceux qui animent incessamment d'une manière plus ou moins marquée l'estomac, la vessie et l'uretère. Leur étude est particulièrement facile chez le pigeon. Si on observe les deux canaux biliaires chez cet animal, on peut voir qu'ils se contractent rythmiquement, tantôt l'un après l'autre, tantôt simultanément. La contraction est toujours énergique et vive. En général, on compte trois à quatre contractions par minute, mais le nombre n'a rien de fixe. L'existence de mouvements spontanés des voies biliaires est un fait général. Je les ai constatés même chez les Mammifères. Chez le chien, j'ai pu me rendre compte dans mes expériences sur les variations de l'écoulement d'un liquide à travers les voies biliaires, que cet écoulement n'est pas absolument régulier et uniforme. De même, si on relie la vésicule à un manomètre inscripteur, on constate que la pression ne se maintient pas à un niveau fixe. Les périodes d'élévation et d'abaissement de pression ont une durée fort longue et répondent à des variations spontanées dans la tonicité des parois de la vésicule.

Les mouvements sont à la fois rythmés et péristaltiques et peuvent se produire sans l'intervention du système nerveux central, dans les organes isolés du corps.

5. Excitation électrique. — Chez la carpe, la tanche, la vésicule se con-



Dispositif employé pour l'étude de la contractilité du cholédoque.

R, Réservoir servant à remplir l'appareil d'huile ; on fait refluer l'huile jusqu'au réservoir R' ; T, Tube de verre horizontal le long duquel on suit le déplacement du ménisque.

tracte manifestement sous l'influence de l'excitation électrique de ses parois. Il en est de même du canal cholédoque qui, chez ces animaux, est relativement très gros

et dont les changements de calibre sont peut-être plus faiblement perceptibles que ceux de la vésicule. Chez la couleuvre et la vipère, on voit également dans les mêmes conditions, la contraction de la vésicule biliaire se produire. Chez la tortue, cet organe présente, à sa surface libre, de nombreuses bosselures très apparentes. Sous l'influence d'une excitation, ces bosselures deviennent plus petites et prennent des contours plus nettement accusés. Chez le pigeon, la contraction est vive, brusque, rapide, les conduits s'effacent presque complètement et deviennent filiformes. Peu après la cessation de l'excitation, ils se dilatent de nouveau et se remplissent de bile. Chez le cobaye, le chat, le lapin, le chien, l'appareil excréteur se contracte parfois assez distinctement.

6. Caractères de la contraction de la vésicule. — Ils sont les mêmes que ceux de la contraction musculaire lisse en général. La période latente est longue; la contraction s'accuse progressivement et a une longue durée. L'obliquité de la ligne de descente indique une grande lenteur du retour du muscle à son état antérieur. La fatigue de la vésicule biliaire se traduit sur les tracés par des variations bien connues. La période d'excitation latente devient plus longue; la ligne d'ascension plus oblique; l'amplitude de la contraction moindre; enfin le muscle ne revient à son état normal que très lentement. Il peut arriver à la suite d'une excitation prolongée ou d'une série d'excitations que la vésicule biliaire se tétanise. Le tétanos peut persister alors un temps très long. D'autres fois, la contraction semble se propager d'un point à un autre de la vésicule à la façon d'une onde péristaltique. On remarque alors sur le tracé une série d'ondulations répondant à des augmentations de pressions successives, parfois de plus en plus fortes. L'influence de la charge (ici la pression) sur la fatigue de la vésicule biliaire est celle exercée sur tous les muscles, à savoir : la fatigue plus prompte se traduisant par une diminution de l'amplitude de la contraction. Comme pour tous les organes formés de fibres lisses, la contractilité de la vésicule biliaire persiste pendant fort longtemps. Plusieurs heures après la mort, j'ai pu encore provoquer et enregistrer des contractions de la vésicule chez le chien. Chez le lapin et le chat, la même étude peut être faite, mais elle est beaucoup plus difficile. Il ne faut pas espérer pouvoir introduire chez ces animaux, dans la vésicule, une ampoule. Il faut se contenter de placer une fine canule dans ce réservoir contractile, mais les muscles sont alors rapidement altérés par le liquide du manomètre.

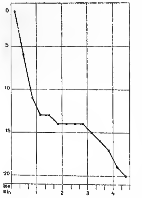


Excitation de la vésicule chez le chien.

La vésicule est séparée de l'organisme; t° = 20°; pression 10 cent., eau; courant induit.

7. Contraction du cholédoque. — Le canal cholédoque se contracte comme la vésicule, sous l'influence de l'excitation électrique de ses parois. J'ai pu le constater chez le chat et le chien, en particulier, à l'aide du procédé spécial que j'ai recommandé pour cette étude. Dans ces conditions expérimentales, on constate toujours, si l'on excite le canal cholédoque, un ralentissement dans le déplacement du ménisque de la colonne d'huile. Je n'ai jamais pu, en excitant le canal bien isolé à sa partie moyenne, produire un accolement complet et persistant de ses parois. La contraction ne se produit souvent pas immédiatement pendant l'excitation ; généralement, pendant la durée de l'excitation, il se produit des phases successives de ralentissement et d'accélération, puis enfin un ralentissement plus accusé et très prolongé.

8. Excitation centrifuge du grand splanchnique. — J'ai découvert le nerf grand splanchnique, le plus souvent, au niveau de ses origines, dans le thorax. Le nerf est sectionné, le bout périphérique lié et excité avec les courants induits.



Excitation du cholédoque à sa partie moyenne.

Courant induit ; durée = 3 minutes. l'excitateur courbe comprenait le cholédoque, l'artère hépatique et les nerfs qui entourent ce vaisseau.

Sur la *vésicule*, on contaste les effets suivants : la pression s'élève dans le réservoir contractile. L'augmentation de pression se manifeste le plus souvent avec netteté dix à quinze secondes après le début de l'excitation. Elle atteint son maximum, très graduellement, en général au bout de quatre-vingt-dix à cent secondes, quelquefois même bien après la cessation de l'excitation.

Je me suis préoccupé d'éliminer avec soin toutes les causes d'erreur. Ainsi, dans un grand nombre d'expériences, j'ai abrasé les attaches du diaphragme. D'autres fois j'ai enregistré parallèlement les mouvements de l'estomac ou du duodénum. J'ai encore opéré la résection de l'estomac entre deux ligatures. Dans toutes ces conditions, j'avais pour but d'éviter la compression de la vésicule par les organes voisins. Dans toutes mes expériences, j'ai incisé au préalable le duodénum et introduit une canule à travers l'orifice du canal cholédoque. Le libre écoulement de la bile est assuré. On évite ainsi que ce liquide, en refluant dans le canal cystique, sous l'influence de contractions de la partie duodénale du canal cholédoque, modifie la pression dans la vésicule.

Mes recherches, instituées dans des conditions aussi variées, me permettent d'affirmer que le nerf splanchnique est le nerf moteur de la vésicule biliaire.

Les effets de l'excitation du bont périphérique du nerf grand splanchnique sur le *canal cholédoque* sont non moins nets. Il se produit un ralentissement très accusé dans le déplacement du ménisque supérieur de la colonne d'huile qu'on a dirigée à travers le canal dans le duodénum, si l'on s'est placé dans les conditions expérimentales que j'ai fixées. Le ralentissement, l'arrêt de l'écoulement de l'huile, n'ont pas d'autre cause que la contraction du canal cholédoque. Ils sont la mesure de cette contraction. Le resserrement du canal peut aller jusqu'à l'oblitération complète de son calibre, au moins en un point, probablement au niveau du sphincter duodénal. Je n'ai pas pu, en effet, provoquer un véritable arrêt de l'écoulement en excitant le canal cholédoque à sa partie moyenne, là où il est à découvert.

On constate fréquemment, sous l'influence de l'excitation du nerf splanchnique, un reflux de l'huile dans l'appareil. Ce reflux ne peut se comprendre que si l'on admet en plus de la contraction du sphincter une contraction de l'ensemble du canal cholédoque sur toute sa longueur. Il ne peut pas être la conséquence d'un apport plus abondant de bile. D'ailleurs, on sait, depuis Heidenhain, que l'excitation du nerf splanchnique provoque la vaso-constriction des capillaires hépatiques et, parallèlement, un arrêt dans la sécrétion du foie. J'ai fait, à cet égard, des recherches manométriques qui confirment absolument les conclusions de ce physiologiste. Le reflux peut être très considérable.

Les effets de l'excitation ne commencent à se manifester que quelques secondes après son début. L'intensité du phénomène s'accuse graduellement, lentement. L'arrêt dans la progression du ménisque est très lent et présente des temps d'arrêt. On voit même souvent la colonne d'huile, ainsi revenue sur son parcours antérieur, osciller, mais entre des limites assez étroites. Au bout d'un temps plus ou moins long, l'écoulement reprend dans un sens normal, d'abord lentement, puis progressivement d'une manière plus précipitée. Il arrive parfois que le déplacement du ménisque soit alors plus rapide qu'avant toute excitation de nerf. Les choses se passent dans ce cas comme si le canal cholédoque, d'abord contracté, se relâchait d'une manière anormale. Il y a là peut-être un phénomène comparable à la surdilatation observée sur les capillaires sanguins à la suite de la contraction énergique de leurs parois.

L'arrêt de l'écoulement peut ne pas être très prolongé. Si le courant est faible, si son application sur le nerf est courte, on peut observer un simple ralentissement dans la progression du ménisque. Le ralentissement est souvent suivi d'une période d'accélération, puis d'un nouveau ralentissement. Il se produit une série de contractions en quelque sorte rythmées, d'autres fois le ralentissement initial a une durée remarquable. Dans une expérience sur un chat j'ai constaté un arrêt de l'écoulement pendant près de 20 minutes. Très généralement cependant

la contraction du canal cholédoque et de son sphincter duodénal, à la suite de l'excitation du nerf splanchnique, n'est pas aussi soutenue.

9. Excitation centrifuge du vague. — L'action de l'excitation centrifuge des nerfs vagues tant sur la vésicule que sur le canal cholédoque est en général nulle. Dans une seule expérience sur le chien, j'ai constaté, à la suite de l'excitation du bout périphérique du nerf vague sectionné au cou, une contraction du canal cholédoque. Chez un pigeon, j'ai remarqué que pendant la durée de l'excitation du nerf vague le rythme des canaux était ralenti.

10. Excitation du bout central du splanchnique. Fibres d'arrêt. — L'excitation du bout central des nerfs splanchniques provoque un abaissement de la pression dans la vésicule biliaire. Je suis disposé à admettre qu'il existe, dans le tronc des nerfs moteurs des voies biliaires, deux ordres de fibres, des fibres excito-motrices et des fibres d'arrêt. L'effet de ces dernières serait, dans les conditions ordinaires, généralement masqué par celui des fibres excito-motrices, prédominantes de nombre ou d'excitabilité, comme cela se produit pour les fibres vaso-motrices contenues dans le splanchnique. Une de mes expériences vient à l'appui de cette manière de voir. Sur un chien, j'ai excité le bout périphérique du nerf splanchnique droit et enregistré les effets sur la vésicule biliaire. Les cinq ou six premières excitations ont provoqué, comme d'habitude, une élévation de pression dans ce réservoir; puis, de nouvelles excitations ont été pratiquées et ont déterminé des effets inverses des premiers. Sur le tracé, on constatait qu'il s'était produit en effet, à chaque nouvelle application du courant électrique, un abaissement de pression, témoignant d'une décontraction de la vésicule. Au début comme à la fin de l'expérience, l'excitation du bout central du nerf splanchnique droit, plusieurs fois répétée, a toujours été suivie du même résultat: l'abaissement de la pression dans le réservoir contractile. Cette expérience permet de penser qu'il existe réellement dans les nerfs splanchniques des fibres d'arrêt pour la vésicule.

Les effets de l'excitation du bout central du nerf splanchnique sur le canal cholédoque et particulièrement sur le sphincter duodénal de ce canal, sont les mêmes que ceux que j'ai constatés sur la vésicule; il se produit un relâchement des parois du sphincter. L'effet est cependant moins constant et moins apparent que la décontraction de la vésicule obtenue dans les mêmes conditions.

11. Excitation du bout central du vague. — Les excitations du bout central des nerfs vagues déterminent, d'une part, la contraction de la vésicule et, d'autre

part, parallèlement le relâchement du sphincter. J'ai le plus souvent observé cette double action, mais jamais, il est vrai, simultanément sur un même animal. Il est, en effet, à peu près impossible d'appliquer simultanément sur un même animal les procédés si différents qui conviennent pour l'étude de la vésicule et celle du sphincter. Le mécanisme de la dilatation est donc évidemment celui qui est admis maintenant généralement pour tous les sphincters, le sphincter anal en particulier. L'anneau contractile n'est pas forcé, si je peux m'exprimer ainsi. Il se relâche de lui-même de manière à faciliter beaucoup le passage des matières. Le sphincter anal est le siège d'une dilatation produite par une action d'arrêt. (Chauveau.) Tel est le cas évidemment du sphincter situé à l'extrémité duodénale du canal cholédoque. Le moindre effort de la vésicule suffit à évacuer la bile dans le duodénum puisque la résistance que pourrait opposer au passage de ce produit la tonicité du sphincter cède à ce moment précis. La contraction de la vésicule qui accompagne le relâchement actif du sphincter aboutit en fin de compte à une économie de force.

12. Excitation des nerfs sensitifs et des muqueuses digestives. — L'excitation d'un nerf sensitif quelconque exerce une action sur la contractilité des voies biliaires, sur celle de la vésicule en particulier. Dans une expérience, j'ai excité le bout supérieur du nerf tibial postérieur chez le chien. J'ai obtenu une élévation de pression dans la vésicule biliaire.

L'injection dans le duodénum ou l'estomac d'un liquide irritant (vinaigre, ammoniaque...) provoque généralement une élévation de pression considérable et très prolongée dans le réservoir biliaire. L'irritation de la muqueuse gastrique agit également par voie réflexe sur le sphincter du canal cholédoque. Elle peut provoquer une constriction très durable de ce sphincter.

Dans un cas, sur un chien, le déplacement de la colonne d'huile dans l'appareil était de 3 centimètres par 10 secondes en moyenne. On laisse, à un moment donné, s'écouler du vinaigre dans l'estomac. Presque aussitôt il se produit un arrêt dans le déplacement du ménisque. Cet arrêt dure encore après trois quarts d'heure d'observation. Il se produit même un reflux de la colonne d'huile de 10 demi-centimètres environ. Au bout de trois quarts d'heure, sans rien changer du dispositif expérimental, on sectionne le bulbe du chien. Au moment de la section, le déplacement du ménisque recommence, d'abord très rapidement (6 demi-centimètres par 10 secondes), puis un peu plus lentement, mais avec une vitesse uniforme.

13. Action du bulbe. — L'expérience précédente met hors de doute l'action inhibitrice des irritations bulbaires sur le sphincter biliaire. J'ai pu encore obtenir un certain degré de relâchement de ce sphincter en portant directement sur la muqueuse de l'estomac ou sur celle du duodénum des substances irritantes

mais j'avertis qu'il n'est pas possible de déduire d'expériences de cet ordre des conclusions précises au sujet du jeu normal des diverses parties de l'appareil excréteur de la bile sous l'influence des excitations des différents points du tube digestif. Les procédés d'investigation que j'ai employés conviennent parfaitement à un travail d'analyse et de séparation fonctionnelle des éléments moteurs des voies biliaires ; ils ne sont nullement adaptés à l'étude du fonctionnement de ces organes dans ses rapports avec les excitations parties de l'estomac ou de l'intestin ou plus généralement avec l'acte normal de la digestion.

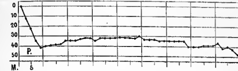
14. Excitation asphyxique. — L'excitation asphyxique provoque très généralement une élévation de pression dans la vésicule. Cette élévation présente exactement les mêmes caractères que celle qui est consécutive à l'excitation du bout périphérique du nerfs planchnique. La baisse se produit fréquemment avant la cessation de l'excitation asphyxique. Quelquefois, mais rarement, j'ai observé à la suite d'une asphyxie, une baisse d'emblée. L'asphyxie provoque la contraction de la vésicule même après la section préalable des deux nerfs vagues au cou et des deux grands splanchniques dans le thorax; il est probable qu'un certain nombre des nerfs contenus dans les splanchniques qui se rendent aux voies biliaires ont leur origine au-dessous du diaphragme. L'asphyxie détermine aussi la contraction du sphincter du canal cholédoque. La contraction peut être très énergique et très soutenue. Dans ce dernier cas principalement la période de resserrement est généralement suivie d'une période pendant laquelle le sphincter se dilate d'une manière anormale.

15. Curare. — Le curare provoque un relâchement dans la tonicité des voies biliaires. Chez le pigeon il fait disparaître les contractions rythmiques mais il faut, pour obtenir ce résultat, employer des doses très fortes de poison. Dans une expérience, j'ai injecté 2 centimètres cubes d'une solution à 1 pour 100 de curare dans une anse intestinale ; les contractions n'ont cessé que six minutes après l'injection ; à ce moment les battements du cœur étaient encore nettement perceptibles.

16. Pilocarpine et atropine. — La pilocarpine et l'atropine agissent sur les voies biliaires absolument comme sur la plupart des organes contractiles à fibres lisses. La pilocarpine les fait contracter très énergiquement, l'atropine provoque leur relâchement.

On peut étudier l'action de la pilocarpine sur une vésicule biliaire de chien

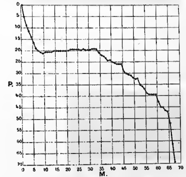
séparée de l'organisme en instillant quelques gouttes d'une solution forte sur l'organe. La durée de la contraction est toujours très longue, parfois de plusieurs heures. Sur l'animal vivant, la pilocarpine, à la dose de 2 à 3 centigrammes, provoque



Action de la pilocarpine sur le cholédoque.

P, Moment de l'injection de pilocarpine. *M*, Minutes. Arrêt prolongé de l'écoulement.

une élévation considérable de la pression dans la vésicule ; l'élévation de pression peut se maintenir pendant fort longtemps ; elle dure au moins une demi-heure. A une première phase caractérisée par une élévation de pression succède une période pendant laquelle la pression baisse. La plume du manomètre inscripteur tombe alors au-dessous du niveau primitif. Si l'observation est prolongée pendant un temps suffisant, on constate qu'à cette baisse succède une nouvelle élévation. La pilocarpine provoque le resserrement du sphincter du canal cholédoque. Le phénomène présente à considérer trois phases. Dans une première phase l'anneau contractile se resserre graduellement et provoque d'abord le ralentissement, puis l'arrêt de l'écoulement de l'huile dont l'appareil est chargé. Dans une seconde période le sphincter reste contracturé, l'huile reflue alors dans l'appareil sous l'influence des contractions



Action de la pilocarpine sur le cholédoque.

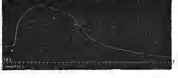
Arrêt de l'écoulement au moment de l'injection. M = minutes.

des parois du cholédoque. Enfin dans une troisième période on constate un relâchement anormal, exagéré, de l'anneau contractile qui semble perdre pour un temps complètement sa tonicité et laisse alors échapper l'huile en grande abondance. L'action de la pilocarpine est considérablement plus énergique et

surtout plus durable que celle de l'excitation des nerfs ou de l'asphyxie. L'expérience doit être faite de préférence chez le chien.

L'atropine provoque le relâchement de la vésicule et du sphincter. L'action de cette substance est surtout évidente si l'on a préalablement injecté à l'animal une dose faible de pilocarpine de manière à ralentir l'écoulement de l'huile dans l'appareil et à le rendre intermittent. Elle régularise alors et accélère considérablement la marche de ménisque.

17. Mécanisme de l'excrétion de la bile. — Les faits que j'ai découverts permettent de bien déterminer le mécanisme de l'excrétion de la bile. La bile est poussée vers le duodenum par la vis a tergo. Les voies biliaires peuvent, dans une certaine mesure, par la contraction de leurs parois, aider à la progression du produit secrété. Chez le pigeon le mécanisme de cette action motrice des voies d'excrétion est particulièrement apparent. Des contractions rythmées et peristaltiques chassent la bile vers l'intestin.



Action du chlorhydrate de pilocarpine sur la vésicule biliaire chez le chien (0,02 dans veine fémorale).

Chez la plupart des autres espèces animales, et chez les mammifères en particulier, il existe des mouvements analogues des voies biliaires. A vrai dire ces mouvements sont bien moins visibles, très lents, rythmés et péristaltiques. Toutefois chez ces animaux le mécanisme de l'excrétion biliaire n'est pas aussi simple que chez le pigeon. Il existe chez la plupart des espèces animales un véritable sphincter musculaire à l'extrémité duodénale du canal cholédoque. Ce sphincter possède une individualité propre tant au point de vue anatomique qu'au point de vue physiologique. Il peut se resserrer ou se dilater de manière à modifier le cours de la bile. Dans des conditions déterminées, le relâchement de cet anneau s'accompagne de la contraction de la vésicule. Le rôle des voies biliaires dans l'excrétion de la bile est donc complexe. Ces organes exercent une action propre sur l'écoulement du produit secrété par le foie. Ils peuvent soit accélérer cet écoulement, soit le retarder. J'ai montré que le sphincter pouvait se resserrer au point d'interrompre pendant un temps très long toute communication avec le duodénum. On comprend dès



Decontraction de la vésicule sous l'influence du s. n. d'atropine.

(Chien, 0,05 dans la veine fémorale.)

lors comment la bile peut être maintenue en réserve dans les canaux d'excrétion du foie, comment elle peut refluer dans la vésicule. L'ensemble des canaux biliaires constitue donc un véritable appareil de régulation de l'excrétion de la bile et doit son efficacité réelle principalement à l'existence d'un sphincter à la partie duodénale du canal cholédoque.

Etude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les Vertébrés. Thèse de doctorat ès sciences naturelles soutenue à Paris, 1893. *Archives de Physiologie*, octobre 1893, p. 678. Application de la méthode graphique à l'étude de la contractilité des voies biliaires, octobre 1893, p. 711. Mouvements spontanés. Caractères de la contraction de la vésicule et du canal cholédoque, janvier 1894, p. 19. Action du système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile.

Justification. Mes constatations ont été confirmées par Freese, *Bull. John Hopkins, Hospital* 1905. Bainbridge et Dale, *J. of Physiology*, 1905-1906, t. XXXIII, p. 138. Courtade et Guyon, *Biologie*, 1904, 313,874. D'après Freese, Bainbridge et Dale, le sympathique contient un mélange de fibres motrices et inhibitrices. L'hémoragie et la fatigue de l'animal sont les conditiona qui, d'après Bainbridge et Dale, permettent de mettre les fibres d'arrêt en évidence. Je rappelle que j'ai moi-même trouvé parfois le splanchnique inhibiteur (p. 84). D'après Courtade et Guyon, le vague est moteur; je n'ai constaté qu'une fois cette action. Bainbridge et Dale admettent l'action de l'atropine, mais nient celle de la pilocarpine. Je maintiens l'exactitude de mes résultats antérieurs. Bainbridge et Dale n'ont d'ailleurs expérimenté que sur la vésicule.

18. Action de la peptone sur les voies biliaires. — La peptone provoque la contraction de la vésicule et du canal cholédoque (p. 32).

19. Action de l'adrénaline. — L'adrénaline fait contracter la vésicule biliaire et le canal cholédoque chez le chien (p. 3), 1902.

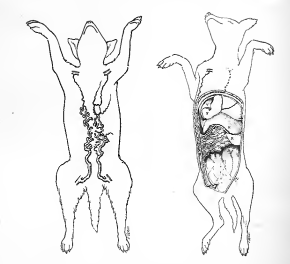
Justification Bainbridge et Dale, *J. of Phys.*, 1905-1906, ont constaté sous l'influence du contact direct de l'adrénaline une contraction visible à l'œil de la vésicule. Même résultat en injection intra-veineuse, mais dans des conditions spéciales.

XVI. — LIGATURE DU CANAL CHOLÉDOQUE

Les chiens auxquels on excise le canal cholédoque entre deux ligatures peuvent survivre pendant plusieurs mois. Ils maigrissent beaucoup. Dans un cas l'animal pesait au moment de l'opération 7 kg. 320 ; six mois après, peu avant la mort, son poids n'était plus que de 3 kg. 270. L'état général est satisfaisant à

condition de bien soigner les animaux ; en l'absence de soins de propreté rigoureux, les sujets opérés ont une tendance à prendre des ulcérations.

L'ictère apparaît au bout de quelques heures, il devient très intense. Les urines sont très foncées, par suite de la présence des pigments normaux de la bile ; nous n'avons jamais trouvé d'hématoporphyrine. La présence de l'albumine



Anastomoses entre le système porte et le système cave chez un chien ayant subi la ligature du cholédoque. L'épiploon avait été suturé dans la plaie abdominale.

est constante et peut être constatée dès les premiers jours. A aucun moment les urines ne laquent les globules rouges du sang d'un chien normal.

Les sujets opérés s'anémient rapidement [déjà vu par Verbitzki]. Au bout d'un mois environ, le nombre des globules rouges a diminué en général de moitié ; la résistance des hématies au laquage ne paraît pas modifiée. Le taux de l'hémoglobine tombe beaucoup au-dessous de la normale. Dans un cas, le sang contenait moins de 4 pour 100 de matière colorante. Le sérum est teinté en jaune ; il ne laque pas les globules du sang d'un chien normal.

Le pouls est irrégulier et très rapide. On peut compter jusqu'à 120, 130 et même 135 battements du cœur par minute, chez l'animal au repos.

Avec le temps, un certain nombre de signes s'amendent; l'ictère s'atténue ; les urines deviennent sensiblement plus claires.

Chez le chien, l'excision du cholédoque entre deux ligatures provoque une sclérose subaiguë qui envahit les espaces porte et tend à la longue à pénétrer dans les lobules. Indépendamment des lésions hépatiques on constate toujours des altérations des reins. La hauteur de l'épithélium des tubes contournés est diminuée ; les cellules de cet épithélium fusionnent ; les limites cellulaires disparaissent. Dans la lumière de chaque tube contourné existe un bouchon granuleux; on trouve des cylindres colloïdes dans presque tous les tubes droits à la base de la pyramide. Nous avons constaté l'apparition d'une sclérose surtout accusée à la base des pyramides et assez riche en cellules rondes.

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, septembre 1901, 2 figures. En collaboration avec MM. E. Dufourt et J. Paviot.

XVII. — ANASTOMOSES

ENTRE LE SYSTÈME PORTE ET LE SYSTÈME DES VEINES CAVES PAR L'INTERMÉDIAIRE DE L'ÉPIPLOON. — TRAITEMENT DE L'ASCITE

La cirrhose du foie provoquée par la ligature du cholédoque crée un obstacle à la circulation porte et favorise l'apparition de l'ascite. On atténue ces effets en comprenant l'épiploon dans une suture entre les lèvres de la plaie. Dans un cas, j'ai vu se former chez le chien, dans ces conditions, un riche réseau d'anastomoses, réunissant, par l'intermédiaire de l'épiploon, le système de la veine porte avec le système des veines caves. Le sang provenant de la veine porte s'écoulait dans les fémorales et les axillaires par l'intermédiaire des veines de la paroi abdominale. Le développement de ces anastomoses a certainement favorisé la résorption de l'ascite, car, pendant la vie, on constata à un moment donné nettement la sensation de flot; à l'autopsie on ne trouva cependant que très peu de liquide dans le péritoine (20 à 25 c. c.). Les chirurgiens avaient déjà essayé de traiter l'ascite en créant des voies nouvelles de dérivation du sang porte (opération de Talma.)

Société de Biologie, 1902, p. 812; *Lyon médical*, 1901, p. 876. *Justification ;* A. Poncet, *Société de Biologie*, 1902, p. 812.

XVIII. — FONCTION GLYCOGÉNIQUE DU FOIE

1. Action de quelques corps ternaires sur le glycogène du foie. — La méthode consiste à prélever un premier échantillon du foie, puis à injecter la substance considérée dans une veine provenant de l'intestin et à prélever ensuite un second échantillon de foie.

J'ai injecté de la glycérine, de la mannite, de l'arabinose, du dextrose, du lévulose, du saccharose, du maltose, du laitose, de l'inuline; seuls le dextrose et le lévulose ont augmenté d'une façon sensible le glycogène du foie.

Les expériences ont été faites sur le chien. L'injection avait lieu au moyen d'une burette de Mohr, avec une vitesse uniforme pendant cinquante minutes. On injectait 30 grammes de substance dans 150 centimètres cubes d'eau. La quantité de foie prélevée était de 20 grammes. Le second échantillon était prélevé dix minutes après la cessation de l'injection. Pour enlever le fragment, le mieux est d'enserrer un lobe ou un fragment de lobe entre deux tubes de caoutchouc, on étire les tubes et on place des pinces de Pean de chaque côté du lobe sur les tubes, puis on excise. On évite ainsi toute hémorragie. Le glycogène a été dosé le plus souvent par la méthode de Fraenkel, modifiée par Garnier, exceptionnellement par la méthode de A. Gautier. Pendant toute la durée de l'expérience, le sujet est protégé avec du coton contre lo refroidissement.

Substances injectées	Conditions	GLYCOGÈNE POUR 100 DE FOIE		Poids du chien
		Avant	Après	
Alcools polyatomiques :				
Glycérine $C^3H^8O^2$	à jeun depuis 24 h.	— de 0,1	— de 0,1	4,300
Mannite $C^6H^{14}O^6$	Id.	0,9	0,7	13
Aldoses :				
Arabinose dextrogyre $C^5H^{10}O^5$.	Id.	0,8	0,9	7
Glucose dextrogyre $C^6H^{12}O^6$.	Id.	3,34	4,40	—
Id. Id.	à jeun depuis 16 jours	0,15	0,42	7,50
Id. Id.	en pleine digestion	2,62	4,25	2,8
Id. Id.	à jeun depuis 24 heures	traces	1,8	4,2
Cétoses :				
Lévulose $C^6H^{12}O^6$	à jeun depuis 12 heures	1,95	2,83	12
Id. Id.	à jeun depuis 24 heures	0,9	1,62	8,7
Saccharobioses :				
Saccharose $C^{12}H^{22}O^{11}$	à jeun depuis 12 heures	2,95	3,05	—
Id. Id.	Id. Id.	1,5	1,3	5,5
Maltose (1) $C^{12}H^{22}O^{11}$	Id. Id	1,70	1,82	4,8
Lactoso $C^{12}H^{22}O^{11}$	Id. Id.	2,76	2.58	—
Inuline	à jeun depuis 12 heures	0,05	0,5	11

(1) On a pu injecter seulement 95 centimètres cubes de la solution à 50 p. 150.

Société de Biologie, 1904, p. 190. En collaboration avec A. Morel.

2. Action de l'adrénaline. — Mes expériences démontrent les faits suivants :

1° L'adrénaline diminue le glycogène du foie ;

2° L'action de l'adrénaline s'exerce, même après l'ablation du pancréas.

Blum a découvert, en octobre 1901, que l'injection d'extrait de capsules surrénales provoque la glycosurie. Peu après, Zuelzer, puis Metzger, ont constaté l'apparition de l'hyperglycémie dans les mêmes conditions. En 1902, Bouchard et Claude obtinrent les mêmes effets en substituant l'adrénaline à l'extrait des capsules surrénales. Le mécanisme de l'hyperglycémie et de la glycosurie n'avait pas été déterminé. Blum a avancé que l'extrait de capsules surrénales amène la glycosurie, même chez des animaux à jeun dont le foie ne contient pas de glycogène. Lœper et Crouzon ont soutenu que l'adrénaline détermine une augmentation du glycogène hépatique.

1° J'ai démontré le premier avec N. Kareff que l'adrénaline diminue le glycogène du foie. Il est vraisemblable que l'hyperglycémie et la glycosurie sont la conséquence de ce phénomène. Blum a observé, il est vrai, la glycosurie chez un chien après quinze jours de jeûne ; toutefois on sait que chez le chien, le glycogène disparaît seulement après un jeûne de plus de trois semaines (Pflüger a trouvé 24 gr. 26 de glycogène, calculé en sucre, dans un foie pesant 507 grammes, chez un chien après 28 jours de jeûne).

Mes expériences ont été faites sur le chien. Pour rendre l'action de l'adrénaline sur le foie particulièrement évidente, il convient de soumettre le sujet en expérience au jeûne avant l'injection pour diminuer la réserve du foie en glycogène ; dans ces conditions, on peut voir l'adrénaline provoquer en une demi-heure la disparition totale du glycogène.

Expérience. — Chien de 13 kg. 500, à jeun depuis quarante-huit heures. On isole, au moyen d'une ligature de caoutchouc, un fragment de foie et on excise environ 20 grammes de cette glande en vue d'un premier dosage de glycogène. On injecte, aussitôt après l'ablation, un centigramme de chlor. d'adrénaline (dissous dans 1 centimètre cube d'eau), dans une veine provenant de l'intestin. Après trente minutes d'attente, on prélève de nouveau 20 grammes de foie pour un second dosage. Le premier échantillon contenait 61 centigrammes de glycogène ; le second a donné un extrait qui, après séparation des albuminoïdes, ne précipitait pas par l'alcool ; la réaction avec l'iode était à peine perceptible. Doyon et Kareff.

Noël Paton, Mme Gruzewska ont confirmé mes expériences.

2° Herter a émis l'hypothèse que l'adrénaline provoque l'hyperglycémie et la glucosurie par l'intermédiaire du pancréas. J'ai constaté avec MM. Kareff et Morel que l'adrénaline diminue le glycogène du foie et augmente le sucre du sang, même après l'ablation totale du pancréas. R. Lepine avait déjà obtenu l'hyperglycémie dans ces conditions.

EXPÉRIENCES	Après l'ablation du pancréas et avant l'injection	8 minutes après l'injection	10 minutes après l'injection	45 minutes après l'injection
—	—	—	—	—
1. Chien de 10 à 12 kilogr., injection de 2 cc.; prise directe du sang dans une veine sus-hépatique :				
Sucre pour 1.000 gr. de sang. .	2gr68	3gr61	»	»
2. Chien de 11 kilogr., injection de 2 cc.; sang carotidien :				
Sucre pour 1.000 gr. de sang. .	1,85	2,71	»	»
3. Chien de 23 kg. 500, injection de 2 cc.; sang carotidien :				
Sucre pour 1.000 gr. de sang. .	2,09	»	»	3gr23
Glycogène pour 1.000 gr. de foie.	5,42	»	»	2,00

L'ablation du pancréas peut suffire à elle seule à provoquer des modifications du glycogène hépatique et du sucre du sang; toutefois, ces modifications sont incontestablement augmentées dans le même temps, sous l'influence de l'adrénaline.

EXPÉRIENCES	SUCRE p. 1000 gr. de sang (carotide)	GLYCOGÈNE pour 100 gr. foie frais
—	—	—
1. Chien de 9 kg. 100 :		
Après l'ablation du pancréas	2gr32	3gr105
45 minutes après.	2,97	1,850
45 minutes après l'injection de 1 cc. 5 d'adrénaline à 1 o/o.	3,73	0
2. Chien de 12 kilogrammes :		
Après l'ablation du pancréas.	»	2,905
10 minutes après	»	3,215
10 minutes après l'injection de 2 cc. d'adrénaline à 1 o/o	»	1,643

Société de Biologie, 1904, p. 66, 1905, p. 202; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1905.

3. Action de la pilocarpine. — L'injection de pilocarpine dans une veine provenant de l'intestin provoque : *a)* la diminution du glycogène du foie et *b)* l'augmentation du glucose dans le sang artériel (fait déjà vu par M. Morat).

1. *Glycogène.* — L'expérience est réalisée chez le chien. On excise un fragment de foie pesant 20 grammes pour un premier dosage de glycogène. On injecte aussitôt dans une veine issue de l'intestin du chlorhydrate de pilocarpine. Après un intervalle déterminé on prélève un second échantillon de 20 grammes de foie pour un nouveau dosage de glycogène (méthode Frænkel-Garnier).

	Quantité de glycogène contenu dans 20 gr. de foie
1° Chien de 10 kilogrammes à jeun depuis 24 heures :	
Avant l'injection	0 gr. 817
Injection de 0 gr. 1 de pilocarpine dans 10 cent. cubes d'eau.	
65 minutes après l'injection	0 gr. 247
2° Chienne de 8 kilogrammes à jeun :	
Avant l'injection	0 gr. 329
Injection de 0 gr. 2 dans 20 centimètres cubes d'eau.	
65 minutes après l'injection	traces
3° Chienne de 9 kil. 500 à jeun depuis 24 heures.	
Avant l'injection	0 gr. 917
Injection de 0 gr. 1 dans 1 centimètre cube d'eau.	
30 minutes après l'injection	0 gr. 242
4° Expérience témoin. Chien de 13 kil. à jeun depuis 24 heures :	
1er échantillon	0 gr. 996
Pas d'injection.	
Echantillon prélevé 30 minutes après le premier	0 gr. 951

(Doyon et Kareff.)

Société de Biologie, 1904, p. 111; *Comptes rendus Académie des sciences*, 1904, t. 138, p. 170.

L'examen histologique confirme les résultats de l'analyse (Doyon et Billet).

Mes expériences ont été faites sur deux chiens à jeun depuis la veille. On prélevait un premier échantillon de foie, puis on injectait dans une veine provenant de l'intestin 1 centimètre cube d'eau contenant 1 décigramme de chlorhydrate de pilocarpine. Trente minutes après l'injection on prélevait un nouvel échantillon de foie.

Les pièces fixées par l'alcool à 80 degrés ont été, sans inclusion préalable, colorées par la méthode de Lubarsh et celle de de Langhans.

Dans les échantillons de foie normal, les granulations du glycogène masquent à peu près complètement le protoplasme cellulaire et même les noyaux. Ces granulations sont en nombre considérable, presque à l'état diffus et à peu près uniformément réparties dans toute l'étendue du lobule.

Dans les échantillons de foie recueillis après l'injection de pilocarpine, la quantité de glycogène a très notablement diminué, à tel point qu'en examinant les préparations par transparence, il est facile de voir la différence de coloration. La répartition du glycogène qui persiste n'est pas uniforme, mais il ne semble pas qu'une loi régisse cette répartition. Dans une série de pièces, le glycogène relativement abondant à la périphérie du lobule, fait à peu près défaut à son centre; dans d'autres pièces provenant d'un autre sujet, l'inverse se produit, les cellules centrales seules possèdent du glycogène.

Société de Biologie, 1904, p. 855.

2. *Glucose du sang.* — Expérience : chienne de 13 kilogrammes. On prélève un premier échantillon de 50 grammes de sang dans la carotide droite. On injecte aussitôt après, dans une veine provenant de l'intestin, 1 décigramme de chlorhydrate de pilocarpine dissous dans un centimètre cube d'eau. On prélève ensuite deux autres échantillons de 50 grammes de sang : le premier, dans la carotide gauche, une heure après l'injection du poison, le second, dans une fémorale, cinq heures et demie plus tard. Le glucose a été dosé par la méthode de Dastre.

1000 grammes de sang contenaient :

Avant l'injection	0 gr. 82 de glucose
Une heure après	1 gr. 64 —
Cinq heures plus tard	0 gr. 90 —

(Doyon, Kareff et Fenestrier).

Société de Biologie, 1904, p. 191.

3. Action de la saignée. — Cl. Bernard le premier a montré le retentissement de la saignée sur la fonction glycogénique. J'ai montré avec MM. Kareff et Morel que l'hémorragie peut faire disparaître entièrement le glycogène du foie.

a) Chien de 5 kg. 200 en digestion. On prélève 20 grammes de foie et 20 grammes de sang dans la carotide en vue d'un dosage de glycogène et de sucre. On pratique ensuite une saignée de 200 grammes par une carotide. Une heure après la saignée, on prélève de nouveau 20 grammes de foie et 20 grammes de sang.

Teneur du foie en glycogène (pour 100 de foie frais)
avant la saignée, 4 gr. 701 — après la saignée, 2 gr. 230

Teneur du sang en sucre (pour 1000 de sang).
avant la saignée, 1 gr. 61 — après la saignée, 3 gr. 05

b) Chien de 9 kg. 300 à jeun depuis quarante-huit heures. On prélève 20 grammes de foie et 20 grammes de sang, puis on pratique une saignée de 320 grammes de sang. Une heure et demie après, on prélève de nouveau 20 grammes de foie et 20 grammes de sang.

Teneur du foie en glycogène (pour 100 de foie frais).
avant la saignée, 1 gr. 540 — après la saignée, 0

Teneur du sang en sucre (pour 1000 de sang).
avant la saignée, 1 gr. 34 — après la saignée, 1 gr. 75

Société médicale des hôpitaux, 1906. *Lyon médical*, 1906, t. I, p. 405.

XIX. — CONSOMMATION TISSULAIRE DU GLUCOSE

INFLUENCE DE L'INANITION, DE L'ICTÈRE, DE L'ALCOOLISATION

Lorsqu'on injecte dans les veines d'un animal une solution de glucose, on en retrouve une certaine quantité dans les urines; une autre portion plus considérable est retenue par l'économie (Cl. Bernard).

Le chiffre du glucose retrouvé dans l'urine, par rapport à celui qui a été injecté, est variable suivant les circonstances. J'ai étudié avec M. Dufourt l'in-

fluence de la vitesse de l'injection, de l'inanition, de l'ictère par obstruction, de l'alcool.

Nos expériences ont été faites sur des chiens. Les injections de glucose étaient pratiquées dans les *veines périphériques*, généralement les saphènes, à raison de 2 grammes par kilogramme du poids de l'animal, le plus souvent, en un temps variable, mais avec une vitesse toujours uniforme. Nous avons vérifié à plusieurs reprises que ni la bave de l'animal, ni l'intestin ne contenaient de sucre; dans les conditions où nous sommes placés, la seule voie d'élimination du sucre est l'urine.

Plus l'injection est conduite lentement, plus il y a de sucre retenu par les tissus.

La quantité du glucose injecté dans les veines, qui est retenu par l'organisme, ne varie pas sensiblement après le jeûne le plus prolongé. Il semble même que dans l'état de jeûne les tissus de l'animal sont moins aptes à utiliser le glucose.

L'ictère provoqué par la ligature du cholédoque, l'alcoolisation à dose modérée (3 à 4 centimètres cubes d'alcool absolu par kilogramme d'animal) prolongée pendant un an, ne modifient pas sensiblement le pouvoir assimilateur des tissus. L'âge ne paraît pas exercer d'influence.

Deux chiens ont été sacrifiés auxquels on avait donné de l'alcool pendant plus d'un an à la dose indiquée. Aucune lésion hépatique n'a pu être constatée au microscope. Un chien a été conservé après le même traitement sans recevoir de nouvelles doses d'alcool. Au bout de quelque temps, les urines sont devenues très nettement ictériques; l'examen du foie n'a pu être fait.

TABLEAU I. — *Chien F, 3 ans environ.*

	1er mars	9 mars	
Poids (en kilogr.)	11,750	12,280	La quantité de glucose injectée était de 2 gr. par kilogr. et en solution à 1 gr. pour 6 cc. d'eau.
Durée de l'injection (en min.)	15	80	
Glucose injecté (en gr.)	23,50	24,56	
Glucose éliminé (en gr.)	3,38	0,33	
Glucose consommé o/o du glucose injecté	85,62	98,64	

TABLEAU IV. — *Chien D, 4 ans environ, mis au jeûne.*

	15 févr.	22 févr.	28 févr.	7 mars	11 mars	
Jours de jeûne	0	4	10	17	20	La quantité de glucose injectée était de 2 gr. par kilog. et en solution à 1 gr. pour 5 cc. d'eau.
Poids de l'animal (en kilogr.)	9,500	8,770	8,150	7,250	6,750	
Glucose injectée (en gr.)	19	17,54	16,30	14,50	13,50	
Durée de l'injection (en min.)	10	10	10	90	80	
Glucose éliminé (en gr.)	5,15	4,35	4,60	2,70	2,95	
Glucose consommé o/o du glucose injecté	73,13	75,20	71,78	81,38	78,45	

Tableau VIII. — *Chien C, 6 ans, ligature du cholédoque.*

	5 février	11 février	4 mars	
Jours d'ictère	0	4	25	La quantité de glucose injectée était de 2 gr. par kilog. et en solution à 1 gr. pour 4 cc. d'eau.
Poids de l'animal (en kilogr.)	11,200	9,020	7,510	
Glucose injecté (en gr.)	24,40	18,04	15,02	
Durée de l'injection (en min.)	10	10	10	
Glucose éliminé (en gr.)	6,24	4,96	3,06	
Glucose consommé o/o du glucose injecté	74,42	72,45	79,63	

Tableau IX. — *Chien alcoolisé.*

	27 mars 1900	31 mars 1901	
Poids (en kilogr.)	12,050	12,300	La quantité de glucose injectée était de 3 gr. par kilogr., le tout dissous dans 150 cc. d'eau.
Glucose injecté (en gr.)	36	36,90	
Durée de l'injection (en min.)	30	25	
Glucose éliminé (en gr.)	3.91	4.73	
Glucose consommé o/o du glucose injecté	89,15	87,12	

Journal de Physiologie et de Pathologie générale, septembre 1901.

XX. — ACTION SAPONIFIANTE DU FOIE

Sur l'éther amyl-salicylique. — L'éther amyl-salicylique est décomposé dans l'organisme principalement sinon exclusivement par le foie.

Expériences in vivo. — On injecte dans une branche de la veine porte une dose mortelle d'éther amyl-salicylique (2 à 3 centimètres cubes pour le lapin). L'autopsie étant pratiquée au bout de 15 à 20 minutes on perçoit très nettement au niveau du foie l'odeur caractéristique de l'alcool amylique. L'odeur devient encore plus nette si on sectionne l'organe; de plus, si l'on traite le foie par l'eau froide, on obtient une solution qui donne nettement la réaction de l'acide salicylique avec le perchlorure de fer.

Expériences in vitro. — 1° On recueille sur un animal le sang et les principaux organes : foie, rate, pancréas, poumons, reins, cerveau. On broie ces organes au mortier avec du sable lavé et de l'éther amyl-salicylique, puis on porte ces divers échantillons à l'étuve. Le sang est de même additionné de l'éther. *a)* Après quelques heures on perçoit très nettement l'odeur de l'alcool amylique dans le tube contenant le foie. Les autres tubes ne présentent pas cette odeur à un degré caractéristique. *b)* On épuise par l'eau froide les échantillons restés à l'étuve. Les liqueurs filtrées sont additionnées de $Fe^2 Cl^6$. La réaction de l'acide salicylique et très caractéristique avec le foie.

2° Le foie lavé avec soin au moyen d'une solution physiologique de chlorure de sodium introduite par la veine porte et l'artère hépatique produit les mêmes effets que le foie non lavé.

3° Le foie bouilli ne saponifie pas l'éther amyl-salicylique. Le foie exerce donc une action saponifiante propre sur l'éther amyl-salicylique.

Société de Biologie, 1900, p. 717; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1900. En collaboration avec M. Chanoz.

XXI. — AUTOLYSE DU FOIE

Le foie examiné immédiatement après la mort ne paraît contenir que des traces d'acides biliaires. Dans l'organe séparé de l'animal et conservé à l'étuve à 37 degrés, il ne se fait pas d'acides biliaires, même lorsque la teneur du foie en glycogène est très élevée. Les acides biliaires préexistant semblent plutôt diminuer. Les albuminoïdes subissent une régression. Le phénomène est démontré par l'augmentation considérable de l'extrait alcoolique. Parmi les produits de régression les *leucines* sont ceux dont l'augmentation est le plus manifeste. En même temps que des leucines se produit une matière cireuse jaunâtre à odeur de viande grillée, soluble dans l'eau. Cette substance est précipitable par l'acide phosphotungstique. Avec l'azotate d'argent, elle donne une combinaison qui noircit et n'a pu être caractérisée. A l'étuve, dans les conditions où nous nous sommes placés, il se forme dans le foie une matière colorante brune, voisine, mais distincte de l'hématine. Cette substance nouvelle contient du fer; elle est soluble dans l'alcool acidulé par l'acide oxalique. Elle présente en solution acide au spectroscope : une première bande à l'extrémité du rouge entre 76 et 78; une seconde plus particulièrement visible dans le vert à 112. De plus, toute la région bleue à partir de 120, 140 est obscurcie. En solution alcaline les caractères spectroscopiques ne varient pas. D'une manière générale, les graisses paraissent diminuer dans le foie abandonné à l'étuve. C'est du moins ce qui paraît résulter des dosages d'acides gras que nous avons exécutés. Les variations de la cholestérine ne paraissent pas toujours parallèles à celles des graisses.

	Extrait alcoolique gr.	Extrait éthéré gr.	Acides gras gr.	Cholestérine gr.	Réaction de Pettenkoffer	Glycogène. gr.
1° 90 gr. de foie :						
Etuve 12 heures.	12,2752	3,1630	1,2536	0,3775	nulle	»
Témoin. . . .	6,2351	3,4490	1,3577	0,3369	nette	»
50 gr. de foie :						
Etuve	»	»	»	»	»	4,1719
Témoin. . . .	»	»	»	»	»	6,1500
2° 80 gr. de foie :						
Etuve 3 jours. .	18,7605	4,2784	1,6672	0,6755	nulle	»
Témoin. . . .	5,0583	3,5889	1,7175	0,2385	nette	»
20 gr. de foie :						
Etuve	»	»	»	»	»	»
Témoin. . . .	»	»	»	»	»	1,0352
3° 100 gr. de foie :						
Etuve 12 jours .	»	3,75	1,4557	0,4550	nulle	»
Témoin. . . .	»	4,75	1,6734	0,4050	nette	»

Le chien 3 a été sacrifié 5 heures après un repas riche en substances féculentes. Les extraits aqueux et alcooliques étaient considérablement plus abondants pour l'échantillon laissé à l'étuve que pour le témoin.

Société de Biologie, 1889, p. 667; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1899. En collaboration avec L. Hugounenq.

XXII. — MODIFICATIONS SUBIES PAR L'EXTRAIT ÉTHÉRÉ

DANS LE SANG RECUEILLI ASEPTIQUEMENT ET CONSERVÉ A L'ÉTUVE A L'ABRI DES MICROBES

1. Faits connus. — Cohnstein et Michaelis ont constaté que, si on mélange du sang et du chyle et si on fait passer à travers ce mélange un courant d'air, la proportion des graisses diminue pendant cette opération. Le phénomène ne se produit plus quand on cesse de faire passer le courant d'air ni quand, au lieu de mélanger le chyle avec du sang, on mélange le chyle avec du sérum. La substance qui prend naissance par suite de la destruction des graisses serait un corps soluble dans l'eau et diffusible. Weigert n'accepte pas sans réserves les faits et les conclusions publiés par Cohnstein et Michaelis. Ces auteurs n'avaient pas cherché à éliminer l'intervention des microbes; Weigert opère en présence d'un antiseptique : le fluorure de sodium. Il constate qu'il existe dans les globules rouges du sang de cheval des substances solubles dans l'éther, distinctes des graisses neutres; ces substances diminuent à l'étuve en même temps que les acides solubles dans l'éther augmentent. D'après Weigert, cette disparition de certains éléments des globules rend compte des résultats obtenus par Cohnstein et Michaelis. Incidemment, dans le cours d'une étude concernant l'action de la thyroïde et de l'iodothyrine sur l'évolution des graisses dans l'organisme, j'ai été amené à m'occuper des variations de l'extrait éthéré dans le sang et du pouvoir lipolytique du sérum.

2. Résultats personnels. — 1° L'extrait éthéré diminue dans le sang conservé aseptiquement à l'étuve;

2° Il n'y a pas augmentation en quantité équivalente de l'acidité du sang, de la glycérine, des acides gras libres ou à l'état de savons;

3° La présence de l'oxygène est nécessaire. La diminution de l'extrait éthéré est insignifiante dans un échantillon conservé en tube scellé soumis au préalable pendant deux ou trois heures au vide de la trompe;

4° La diminution des éthers *in vitro* paraît liée à l'existence des globules du

sang. Elle n'a pas lieu ou elle est extrêmement faible dans le sérum pur débarrassé de globules par la centrifugation; elle a lieu, quoique atténuée, dans le sérum recueilli à la suite de la coagulation et contenant encore des globules.

Nos expériences ont été faites soit avec du sang de cheval, soit avec du sang de chien. Les animaux auxquels on prélevait le sang étaient tantôt à jeun, tantôt en pleine digestion. Le sang était généralement recueilli dans la carotide ou la fémorale, et conduit dans un flacon à trois tubulures du modèle usité dans les laboratoires de bactériologie pour la récolte des sérums thérapeutiques. Des fragments de baguettes de verre déposés au préalable dans le flacon permettaient de défibriner immédiatement le sang par agitation; le liquide était ensuite réparti dans des vases préalablement tarés. — Pour obtenir du sérum bien débarrassé de globules, on centrifugeait soit le sang défibriné, soit du sérum exsudé d'un caillot. Tous nos appareils étaient stérilisés au préalable. Les échantillons placés à l'étuve ont été tous soigneusement vérifiés, avant le dosage, au point de vue bactériologique, par un examen immédiat au microscope et des ensemencements.

TABLEAU I. — *Modifications de l'extrait éthéré pour 1000 dans le sang total ou défibriné.*

	Extrait éthéré	Alcalinité de l'extrait alcoolique au SO^4H^2 N/10	Acides organiques combinés à l'état d'éthers	Acides gras combinés à l'état de savons	Acides organiques libres	Glycérine
	gr.	cc.	gr.	cc.	gr.	
Sang de chien rendu incoagulable par une injection de peptone :						
Immédiatement après la saignée .	5,752	2,3	4,234	0,531	0,320	néant
Après 96 h. à 37° en présence de l'air	2,025	2,9	0,700	0,816	0,507	—
Après 96 h. à 37° *dans le vide* . .	5,224	2,2	4,200	0,572	0,333	—
Sang défibriné provenant d'un chien 6 h. après un repas de graisses :						
Immédiatement après la saignée .	6,700	»	4,982	0,620	0,200	—
Après 48 h. à 37°.	3,800	»	2,350	0,693	0,290	—
Après 96 h. à 37°.	3,300	»	1,917	0,780	0,320	—
Après 144 h. à 37°	2,400	»	1,250	0,840	0,450	—
Après 192 h. à 37°	1,600	»	0,700	0,960	0,620	—
Après 192 h. à 37° *dans le vide* (1) .	6,010	»	»	»	0,490	—
Sang défibriné provenant d'un chien à jeun depuis 24 heures :						
Immédiatement après la saignée .	5,100	»	»	»	»	»
Après 216 h. à 37°	0,900	»	»	»	»	»

(1) Ce dernier échantillon a donné une culture.

TABLEAU II. — *Modifications de l'extrait éthéré pour 1000 dans le sérum. Influence de la centrifugation.*

	Extrait éthéré	Acides organiques combinés à l'état d'éthers	Acides gras combinés à l'état de savons	Acides organiques libres	Glycérine libre
	gr.	gr.	gr.	gr.	—
Sérum de cheval recueilli 24 heures après la saignée (le sang étant maintenu à 8-12°) :					
Non centrifugé. Immédiatement après la saignée.	4,23	3,05	0,21	0,40	néant
— Après 144 h. à 37°	1,94	0,77	0,55	0,98	—
Centrifugé. Immédiatement après la saignée	3,96	2,95	0,29	0,53	—
— Après 144 h. à 37°	3,85	2,78	0,29	0,50	—

Société de Biologie, 1902, p. 243, 784 ; *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, 1902, p. 621, 10 mars ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1902 ; *Lyon médical*, 1902, p. 243. En collaboration avec A. MOREL.

3. Comparaison des méthodes d'extraction. Influence de l'alimentation. — L'extrait éthéré diminue dans le sang conservé aseptiquement à l'étuve. Nous avons recherché l'importance de la diminution de l'extrait éthéré suivant la méthode d'extraction employée, l'influence des conditions d'alimentation du sujet en expérience et notamment l'influence de l'inanition.

Nos expériences ont été faites sur le chien. Le sang prélevé dans une carotide était défibriné, puis réparti en quantités égales — 30 à 50 centimètres cubes — dans une série de ballons. Une partie des échantillons était soumise de suite à l'analyse, une autre après un séjour à l'étuve. Nous ne publions que les résultats donnés par des échantillons absolument dépourvus de microbes.

L'extrait éthéré a été obtenu par les trois procédés suivants :

Épuisement à l'éther anhydre du sang d'abord liquide puis desséché et broyé avec du sable.

Traitement du sang à l'alcool fort froid ; évaporation de la solution alcoolique ; épuisement du résidu et du coagulum par l'éther anhydre.

Épuisement du sang à l'alcool bouillant; évaporation de la solution alcoolique, épuisement du résidu et du coagulum par l'éther anhydre.

Les substances qui disparaissent par le séjour prolongé à l'étuve sont les substances solubles d'emblée dans l'éther. Celles qui nécessitent pour se dissoudre dans l'éther un traitement préalable prolongé du sang par l'alcool bouillant augmentent. Le rôle de l'alimentation paraît nul.

Extrait éthéré pour 1000 grammes de sang.

MÉTHODES EMPLOYÉES	CHIEN AU RÉGIME ORDINAIRE		CHIEN AU RÉGIME ORDINAIRE		CHIEN AU JEUNE PENDANT 13 JOURS	
	Témoin	Après 124 h. à l'étuve	Témoin	Après 124 h. à l'étuve	Témoin	Après 152 h. à l'étuve
N° 1. Ether seul . .	2gr07	0gr098	1gr15	0gr44	2gr92	0gr69
N° 2. Alcool froid . .	5 24	3 10	4 15	3 33	7 54	4 53
N° 3. Alcool bouillant.	8 29	11 11	5 86	11 3	9 8	13 9

Société de Biologie, 1907, p. 286. En collaboration avec MM. Cl. Gautier et Morel.

4. Sort de l'oléine introduite par l'alimentation. — Dans le sang conservé à l'étuve à l'abri des microbes, l'extrait éthéré diminue rapidement sans que la glycérine et les acides gras augmentent d'une manière correspondante. Quel est dans ces conditions le sort d'une graisse introduite par l'alimentation et passée dans le sang. Je rappelle à ce propos que les graisses neutres ajoutées directement, *in vitro*, au sang, ne subissent aucune modification (v. page 106).

J'ai utilisé l'oléine et constaté que l'acide oléique contenu dans le sang, à l'état de combinaison saponifiable, disparaît à peu près dans les mêmes proportions que l'extrait éthéré.

L'expérience est réalisée sur le chien. Un sujet est soumis au jeûne pendant 24 heures, puis reçoit dans l'estomac par la sonde de l'huile de pied de bœuf. Quatre heures après on pratique une saignée par une carotide avec toutes les précautions nécessaires. Le sang est reçu dans un flacon garni de morceaux de verre, défibriné, puis réparti en deux échantillons ; un des échantillons est soumis à une analyse immédiate, l'autre est conservé pendant 72 heures à l'étuve à 37 degrés, puis soumis à l'analyse. On dose l'extrait éthéré et l'acide oléique (saponification par la potasse alcoolique, dissolution des savons dans l'eau ; précipitation par l'acétate de plomb ; dissolution de l'oléate de plomb dans l'éther) en tenant compte pour l'échantillon conservé à l'étuve de la perte d'eau subie par suite de l'évaporation. L'absence de microbes a été vérifiée par l'examen direct et par la méthode de l'ensemencement.

	POUR 1000 GRAMMES DE SANG	
	Echantillon analysé immédiatement après la saignée	Echantillon analysé après 72 heures à 37 degrés
Extrait éthéré	7 gr. 41	2 gr. 7
Acide oléique	2 gr. 10	0 gr. 8

Société de Biologie, 1905, p. 616. En collaboration avec A. Morel.

5. Action du sang sur la glycérine surajoutée. — La glycérine surajoutée ne disparaît pas dans le sang. L'expérience suivante le prouve.

J'ai préparé avec M. Morel une série de flacons de un litre, stérilisés, bouchés avec du coton et munis de fragments de verre destinés à défibriner le sang. J'ai fait tomber dans chaque flacon par une canule stérilisée 50 grammes de sang de chien, puis additionné chaque échantillon de 1 cc. 05 de glycérine à 30 degrés stérilisée; immédiatement après la prise du sang, chaque flacon était agité pour éviter la coagulation en masse. J'ai dosé la glycérine dans un des flacons-témoins à l'origine, puis dans les autres flacons restés respectivement 4, 6 et 8 jours à 35 degrés. Un examen direct et des essais de culture ont montré l'asepsie parfaite des échantillons ayant séjourné à l'étuve.

Poids de glycérine ajouté à chaque échantillon	1 gr. 3230
Poids retrouvé dans l'échantillon témoin	1 gr. 3223
Poids retrouvé dans l'échantillon resté 4 jours à l'étuve	1 gr. 3205
Poids retrouvé dans l'échantillon resté 6 jours à l'étuve	1 gr. 3214
Poids retrouvé dans l'échantillon resté 8 jours à l'étuve	1 gr. 3180
(échantillon accidentellement infecté)	

L'absence de glycérine dans le sang ayant séjourné en l'étuve est une preuve que l'extrait éthéré ne disparaît pas par saponification.

Pour doser la glycérine nous faisons l'extrait alcoolique du sang (alcool à 95 degrés), nous desséchons cet extrait dans le vide et nous l'épuisons par l'éther absolu qui ne dissout pas la glycérine. Nous comptons comme glycérine tout ce qui, dans l'extrait alcoolique ainsi épuisé, après s'être dissout dans le mélange de Pasteur (alcool à 90 degrés 100 vol., éther pur 150 vol.) est soluble dans l'eau. De plus nous caractérisons la glycérine par sa transformation en acroléine. Il résulte de nos recherches qu'on peut retrouver dans 100 centimètres cubes de sang 0 gr. 02 de glycérine surajoutée avec des erreurs plus petites que 0 gr. 002. La sensibilité de la méthode nous permettait donc de déceler la glycérine qui devrait exister dans le sang si l'extrait éthéré y disparaissait par un processus de saponification.

Société de Biologie, 1902, p. 1038. En collaboration avec A. Morel.

6. Variations de la glycérine dans le sang conservé à l'étuve. — M. Nicloux a décelé dans le sang à l'aide d'une méthode qu'il a imaginé l'existence d'une petite quantité de glycérine. Cette quantité est constante que l'animal soit en digestion ou à jeun. J'ai constaté avec A. Morel que la glycérine ne varie pas sensiblement dans le sang conservé à l'étuve.

L'expérience est ainsi réalisée. On saigne un chien quatre heures après un repas abondant de graisses. Le sang est défibriné et divisé en deux échantillons ; l'un est dosé immédiatement, l'autre après un séjour de 74 heures à l'étuve dans un flacon bouché avec du coton. Les précautions les plus minutieuses d'asepsie ont été prises. La glycérine a été dosée suivant les indications que M. Nicloux a bien voulu nous fournir.

Quantité de sang	Conditions	Glycérine (méthode Nicloux).
114 grammes.	témoin, dosage immédiat	2 milligr. 3
114 grammes.	dosage après un séjour de 74 heures à 37 degrés	2 milligr. 5

Contrairement aux assertions de M. Hanriot, la diminution de l'extrait éthéré dans le sang conservé aseptiquement à l'étuve n'est pas due à une saponification.

Société de Biologie, 1903, p. 983. En collaboration avec A. Morel.

7. Influence du laquage du sang sur la disparition « in vitro » de l'extrait éthéré. — J'ai démontré avec A. Morel que si on ajoute à du sang, immédiatement après sa sortie du vaisseau, de l'eau distillée dans la proportion de dix volumes d'eau au moins pour un volume de sang, le glucose contenu normalement dans le sang ne disparaît pas sensiblement, même après un séjour de quarante-huit heures à l'étuve. J'ai obtenu avec A. Morel des résultats différents en ce qui concerne l'extrait éthéré. L'extrait éthéré disparaît dans le sang laqué avec de l'eau distillée, même si on ajoute plus de vingt volumes d'eau par volume de sang.

Quantités de sang et d'eau distillée	Extrait éthéré pour 1000 — Dans l'échantillon laqué témoin	Extrait éthéré pour 1000 — Dans l'échantillon laqué à l'étuve — Après 48 h.	Après 72 h.	Recherches des microbes
—	—	—	—	—
Chien en digestion :				
59 cc. de sang + 500 cc. eau distillée .	5gr8	2gr9	»	Microbes
Chiens à jeun depuis 24 heures :				
52 cc. de sang + 500 cc. eau distillée .	5 8	4 4	»	Stérile
90 cc. de sang + 750 cc. eau distillée .	3 24	2 1	1 3	—
32 cc. de sang + 500 cc. eau distillée .	3 24	2 »	1 3	—
63 cc. de sang + 1500 cc. eau distillée .	2 5	0 8	»	—

Société de Biologie, 1903, p. 683.

XXIII. — LIPASE DU SANG

1. Etat de la question. — M. Hanriot a soutenu que le sérum contient un ferment capable de saponifier la monobutyrine, et d'une manière générale tous les éthers à acides organiques, notamment les graisses neutres naturelles. Pour bien spécifier l'action générale de ce ferment, M. Hanriot lui a donné le nom de lipase. Hanriot et ses élèves ont souvent insisté sur le rôle de la lipase dans la mutation des graisses de l'organisme. M. Arthus a confirmé que le sérum saponifie réellement la monobutyrine, mais il a annoncé le premier que ce liquide est sans action sur les graisses neutres telles que l'oléine. Ce physiologiste a proposé de remplacer le mot lipase par celui de monobutyrinase.

2. Action du sérum et du sang sur les graisses neutres naturelles. — Pour démontrer l'action du sérum sur les graisses neutres naturelles, M. Hanriot fait une solution avec 400 centimètres cubes d'eau et 100 centimètres cubes d'une solution de $CO^3 Na^2$ 10 H^2O à 5gr,72 par litre. Le mélange est stérilisé, puis agité avec 1 gramme d'huile de pied de bœuf (constituée par de l'oléine presque pure) stérilisée et 40 centimètres cubes de sérum. Le flacon est mis à l'étuve à 35-37 degrés. A des intervalles déterminés on titre à la phtaléine l'alcalinité du mélange par le nombre de gouttes d'une solution d'acide acétique à 0gr,5 par litre, nécessaire pour saturer le contenu total du flacon.

J'ai répété avec A. Morel exactement l'expérience de M. Hanriot et constaté les faits suivants :

1° Le sérum entièrement dépourvu de microbes ne fait pas diminuer l'alcalinité du mélange carbonate + huile (déjà noté par Arthus) (tableau III) ;

2° Lorsque le sérum n'est pas aseptique, le mélange devient acide après un séjour suffisant (24 à 36 heures) à l'étuve (tableau IV) ;

3° L'alcalinité d'un mélange qui n'avait pas changé tant que celui-ci était resté aseptique, diminue dès qu'on l'ensemence avec quelques gouttes d'un mélange contaminé dont l'alcalinité a diminué, ou avec quelques gouttes d'une culture en bouillon provenant de ce milieu (tableau V) ;

4° Le changement dans la réaction d'un mélange contaminé : huile + carbonate + sérum, doit être attribué pour la plus grande part à une variation du sérum. *La présence de l'huile n'est pas nécessaire* pour que le milieu devienne acide à la phtaléine. En effet, soit deux échantillons dépourvus de microbes : l'un contenant du carbonate et du sérum ; l'autre du carbonate, du sérum et de l'huile. Les deux flacons sont laissés à l'étuve pendant vingt-quatre heures ; la réaction de leur contenu ne varie pas. A ce moment, on ensemence les deux échantillons avec quelques gouttes d'un même mélange contaminé dont l'alcalinité a diminué. Au bout de vingt-quatre à trente-six heures de séjour à l'étuve les deux échantillons sont acides (tableau V). Si on remplace le sérum par une même quantité de bouillon peptoné, le mélange devient également acide, quoique au bout d'un temps plus long, même en l'absence d'huile, par suite de la pullulation des microorganismes (tableau VI) ;

5° Pas plus que le sérum, le sang total ne contient de ferment agissant sur l'oléine (tableau VII) ;

6° La diminution de l'alcalinité constatée dans le cas où le mélange contient des microbes n'est pas due à la mise en liberté d'acide oléique par saponification de l'huile de pied de bœuf. Il n'y a pas d'acides gras combinés au carbonate de soude (tableau VIII).

Interprétation des tableaux III à VIII. — L'alcalinité des mélanges est exprimée en

centimètres cubes d'une solution d'acide acétique à 1 gr. 8 pour 1000 nécessaire pour saturer à la phtaléine le contenu total du flacon. Dans les mélanges contenant du sang on a employé le papier de tournesol neutre comme indicateur en raison de la couleur du liquide.

Tableau III. — *Action du sérum dépourvu de microbes sur un mélange de carbonate de soude et d'huile.*

	Point de départ de l'alcalinité	Alcalinité après 24 h. à 35°
Sérum de chien obtenu par centrifugation immédiate du sang défibriné :		
Sérum + carbonate	75	75
Sérum + carbonate + huile	71	71
Sérum de chien recueilli 24 heures après la coagulation :		
Sérum + carbonate	69	69
Sérum + carbonate + huile	66	66
Sérum de cheval recueilli par coagulation et utilisé 15 jours après :		
Sérum + carbonate	78	78
Sérum + carbonate + huile	78	78

Tableau IV. — *Sérum contaminé.*

	Point de départ de l'alcalinité	Réaction après 36 h. à 35°
Sérum contaminé de chien recueilli 24 heures après la coagulation :		
Sérum + carbonate	67	acide
Sérum + carbonate + huile	64	acide

Tableau V. — *Action du sérum aseptique, puis infecté.*

	Aseptique		Le liquide est ensemencé avec quelques gouttes d'un mélange (carbonate + sérum + huile) contaminé.		
	Point de départ de l'alcalinité	Alcalinité après 24 h. à 35°	24 h. après	12 h. plus tard	24 h. plus tard
Sérum de chien recueilli 24 heures après la coagulation :					
Sérum + carbonate + huile	64	64	23	10	acide
	Point de départ	Après 24 h. à 35°	24 h. après à 35°	48 h de plus à 15°	
Sérum de cheval utilisé 15 jours après la coagulation :					
Sérum + carbonate	78	78	37	acide	
Sérum + carbonate + huile	78	78	36	acide	

	Point de départ	Après 24 h. à 35°	28 h. de plus (après contamination)
Sérum de chien recueilli 24 heures après la coagulation :			
Sérum + carbonate	66	66	acide
Sérum + carbonate + huile	64	63	acide

TABLEAU VI. — *Mélange contenant, au lieu de sérum, du bouillon peptoné et ensemencé avec quelques gouttes d'une culture provenant d'un mélange contaminé.*

	Point de départ de l'alcalinité	24 h. après à 35°	24 h. de plus	22 h. de plus	48 h. à 15°
Carbonate + 20 cc. de bouillon de veau peptoné	»	»	81	46	acide
Carbonate + huile + 20 cc. de bouillon de veau peptoné	111	102	81	11	acide

TABLEAU VII. — *Action du sang total sur un mélange de carbonate de soude + huile.*

	ASEPTIQUE		INFECTÉ PAR UNE CULTURE	
	Alcalinité à l'origine	Après 48 h. d'étuve à 35°	Après 24 h. d'étuve à 35°	Après 48 h. d'étuve à 35°
Sang de chien à jeun : 40 gr. de sang + 2 cc. d'huile de pied de bœuf + carbonate (100 cc. d'une solution à 5gr74 CO^3Na^2, 10 H^2O par litre et 400 cc. d'eau)	160	160	»	»
Sang de chien à jeun : Même mélange	135	128	»	»
Sang de chien en digestion : Même mélange	142	142	116	95

TABLEAU VIII. — *Recherche des acides gras dans le mélange sang + carbonate + huile.*

	ASEPTIQUE		INFECTÉ
	A l'origine	Après 48 h. d'étuve	Après 48 h. d'étuve
Sang de chien en digestion :			
Sang + carbonate	17,8	17,4	17,2
Sang + carbonate + huile	17,8	18,2	18,0

Le mélange est acidifié par l'acide sulfurique, épuisé par l'éther rigoureusement neutre ; l'extrait éthéré est dissous dans une solution de carbonate de soude qu'on titre à la phtaléine. Les résultats inscrits sur le tableau indiquent le nombre de centimètres cubes d'une solution d'acide acétique à 1 gr. 8 p. 1000, nécessaire pour saturer à la phtaléine 25 centimètres cubes d'une solution étendue de CO^3Na^2 traitée par l'extrait éthéré, obtenu comme il a été dit.

Société de Biologie, 1902, p. 498, 614, 784, 785; *Lyon médical*, 1902, p. 719, 742, 857, 1903, p. 982; *Journal de Phys. et de Pathol. générale*, juillet 1902. En collaboration avec A. MOREL.

Justification : M. Hanriot a reconnu que le sérum est sans action sur les graisses neutres naturelles. *Société de Biologie*, 1902, p. 655, 785.

3. Action du carbonate de soude sur la monobutyrine. — Le sérum du sang ne saponifie pas les graisses neutres telles que l'oléine (Arthus, Doyon et Morel), il saponifie la monobutyrine (Hanriot). L'action du sérum sur la monobutyrine est due, d'après Hanriot, à un ferment soluble que cet auteur a désigné sous le nom de lipase. Arthus a proposé le nom de monobutyrinase.

Hanriot a soutenu que l'alcalinité de la liqueur exerçait une influence énorme sur l'action de la lipase (monobutyrinase). Pour le constater il opérait de la façon suivante : à des mélanges identiques de sérum (1 centimètre cube), de monobutyrine et d'eau (10 centimètres cubes), il ajoutait un excès variable de bicarbonate de soude, CO^3Na^2 (0 gramme à 0 gr. 2), puis au bout de vingt minutes il déterminait la quantité de butyrine saponifiée en saturant exactement l'excès d'alcali ou d'acide. Voici les chiffres d'une de ses expériences :

Activité de la lipase (monobutyrinase).	22	33	40	44	46	52	74	86
Excès de CO^3Na^2 en milligr.	0	2	4	6	8	10	15	28

J'ai constaté avec A. Morel que le carbonate de soude en solution étendue saponifie la monobutyrine à la température de l'étuve à 37 degrés, 38 degrés et à des températures très inférieures. La quantité d'acide mis en liberté est proportionnelle à la concentration de la liqueur en carbonate. Le phénomène peut être si rapide même à la température du laboratoire, qu'il est difficile de faire un titrage définitif, de nouvelles quantités d'acide étant incessamment mises en liberté.

Quantité de solution de monobutyrine à 1/40 en cc.	Excès de CO^3Na^2 en milligr.	Quantité d'acide butyrique mis en liberté en 12 heures à 10°-15° en milligr.
40	20	12,7
40	40	26,0
40	80	52,0

Le carbonate de soude ne paraît pas exercer une influence sur l'action du sérum. Cette conclusion ressort d'un grand nombre d'expériences comparatives. Voici une de ces expériences à titre d'exemple :

Quantité de solution de monobutyrine à 1 p. 100 en cc.	Excès de CO^3Na^2 en milligr.	Quantité de sérum ajouté en cc.	Quantité d'acide butyrique mis en liberté à 38° en milligr.	Quantité d'acide mis en liberté par le sérum seul déduction faite de l'action du carbonate
10	0	0	traces	»
10	5	0	8,5	»
10	10	0	16	»
10	20	0	28,6	»
10	0	1	2,0	2,0
10	5	1	11,2	2,7
10	10	1	18,0	2,0
10	20	1	31,3	2,7

Le sérum utilisé était du sérum aseptique non centrifugé de cheval, provenant d'une saignée opérée quatre jours auparavant.

Dans les expériences concernant l'action du sérum sur la monobutyrine, il faut tenir compte de l'alcalinité du sérum.

Société de Biologie, 1902, p. 1524; *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 3 février 1903.

4. Action du sérum sur les éthers. — Le sérum sanguin ne saponifie pas les graisses neutres telles que l'oléine; il saponifie la monobutyrine. J'ai recherché avec A. Morel l'action du sérum sur d'autres éthers et comparé cette action à celle d'une solution diluée de carbonate de soude.

On prépare quatre flacons contenant chacun 50 centimètres cubes d'une solution de carbonate de soude à 2,7 pour 2000 et 1 centimètre cube de l'éther étudié. Deux des flacons reçoivent en outre 5 centimètres cubes de sérum de cheval. On titre de suite, au moyen d'une solution d'acide acétique à 0,5 par litre, l'alcalinité d'un flacon contenant du sérum et d'un autre ne contenant pas de sérum. On place les autres à l'etuve et on titre l'alcalinité de ces derniers après un intervalle déterminé. En ce qui concerne les éthers aromatiques, la présence des corps phénoliques a été recherchée par des dosages directs. Les résultats de nos expériences sont consignés dans le tableau suivant. Les chiffres expriment le nombre de molécules d'acide mis en liberté en supposant les poids moléculaires calculés en dixièmes de miligramme.

Ethers	Durée du séjour à l'étuve	Quantités d'acide mis en liberté		
		Carbonate seul	Carbonate + sérum	Sérum seul
Acétate d'éthyle	30 minutes	1,90	2,90	1,0
Propionate d'éthyle	—	1,60	2,07	0,40
Butyrate d'éthyle	—	1,24	2,73	1,50
Valérianate d'éthyle	—	0,83	1,07	0,25
Caproate d'éthyle	—	0,58	3,30	2,70
Succinate d'éthyle	—	0,30	0,70	0,40
Benzoate d'éthyle	—	0,24	0,24	0,0
Salicylate d'éthyle	—	0,0	0,0	0,0
Salicylate d'éthyle	24 heures	0,35	0,40	0,05
Salicylate d'amyle	—	0,26	0,32	0,06
Phénétol	—	0,0	0,0	0,0
Monobutyrine	30 minutes	2,0	3,0	1,2
Dibutyrine	—	2,9	4,7	1,8
Tributyrine	—	3,7	6,5	2,6
Triacétine	—	2,0	4,8	1,8

Certains éthers ne sont saponifiés ni par le carbonate de soude, ni par le sérum; c'est le cas des éthers aromatiques oxydés, tels que le phénétol. D'autres éthers sont saponifiés, mais faiblement, tel l'éther amyl-salicylique. Chanoz et Doyon ont constaté que cet éther est dédoublé principalement par le foie. Un grand nombre d'éthers sont dédoublés par le carbonate de soude.

Société de Biologie, 1903, p. 682.

5. Influence du vide. — M. Hanriot a soutenu que si l'extrait éthéré ne diminue pas dans le sang conservé à l'étuve dans le vide, cela tient à ce que le

sang maintenu dans le vide et devenant fortement réducteur cesse de manifester sa propriété lipasique.

Cet argument est ruiné par l'expérience. La lipase pancréatique dédouble l'oléine en présence de sang aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air. Le sang défibriné ou le sérum dédouble la tributyrine, la monobutyrine et d'autres éthers aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air.

Échantillons	Conditions	Séjour à l'étuve à 37°	Glycérine (procédé Nicloux)
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile. . . . . . Pancréas	Dans le vide	2 heures	5 milligr. 9
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile. . . . . . Pancréas	Au contact de l'air	2 heures	5 milligr. 7
20 cc. sang. . . . . . Pancréas	Dans le vide	2 heures	moins de 0 milligr. 6
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile.	Témoin		moins de 0 milligr. 3
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile. . . . . . Pancréas	Témoin	2 heures	moins de 0 milligr. 3
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile (oléine) . . . Pancréas	Dans le vide	18 heures	12 milligr. 6
20 cc. sang. . . . . . 1 cc. huile.	Dans le vide	18 heures	0 milligr. 5
10 cc. sang. . . . . . 1 cc. tributyrine. . . .	Dans le vide	30 minutes	6 milligr. 25
10 cc. sang. . . . . . 1 cc. tributyrine. . . .	Au contact de l'air	30 minutes	6 milligr. 10
10 cc. sang. . . . . . 1 cc. tributyrine. . . .	Témoin	Dosage immédiat	1 milligr. 4

Échantillons	Conditions	Séjour à 37°	Nombre de cc. d'une solution de $CO^3Na^2 10 H^2O$ à 5 gr. 7 par litre nécessaire pour saturer le mélange à la phtaléine	Action du sérum
10 cc. sérum . . . 1 cc. tributyrine. 5 cc. eau . . .	Témoin dans le vide	titrage immédiat	22,6	Dans le vide 34,4
10 cc. sérum . . . 1 cc. tributyrine. 5 cc. eau . . .	Dans le vide	25 minutes	57	Dans le vide 34,4
10 cc. sérum . . . 1 cc. tributyrine. 5 cc. eau . . .	Témoin au contact de l'air	titrage immédiat	10,5	A l'air 34,5
10 cc. sérum . . . 1 cc. tributyrine. 5 cc. eau . . .	Au contact de l'air	25 minutes	45	A l'air 34,5

· *Société de Biologie*, 1903, p. 984, en collaboration avec A. Morel.

6. Résumé et conclusion. — M. Hanriot a soutenu que le sérum agit sur les graisses neutres. C'est inexact (Arthus, Doyon et Morel). M. Hanriot a soutenu que le carbonate de soude favorise l'action de la lipase sur la monobutyrine. C'est inexact. Par contre, le carbonate de soude suffit à lui seul à dédoubler la monobutyrine et d'autres éthers (Camus, Doyon et Morel).

Contrairement aux affirmations de M. Hanriot, la diminution de l'extrait éthéré dans le sang conservé aseptiquement à l'étuve n'est pas due à une saponification ; les acides gras et la glycérine n'augmentent pas en quantité équivalente (Doyon et Morel).

M. Hanriot a soutenu que si l'extrait éthéré ne diminue pas dans le sang conservé dans le vide (Doyon et Morel), cela tient à ce que le sang maintenu dans le vide et fortement réducteur, cesse de manifester sa propriété lipasique. Or nous avons démontré, A. Morel et moi, que le sérum dédouble la monobutyrine et d'autres éthers aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air. Nous avons également montré que le pancréas dédouble l'oléine en présence du sang, aussi bien dans le vide qu'au contact de l'air.

Doyon. *Société de Biologie*, 1903, p. 1209, réponse à M. Hanriot.

XXIV. — FERMENT GLYCOLYTIQUE

Le ferment glycolytique préexiste-t-il ou non dans le plasma? — Mes expériences paraissent démontrer que le ferment ne préexiste pas :

1° Si on laque un volume de sang avec dix volumes d'eau distillée, le sucre ne disparaît pas à l'étuve, même au bout de trois jours. Il est essentiel d'opérer à l'abri des microbes. La dilution du sang n'intervient pas. Si en effet on mêle à un volume de sang dix volumes d'une solution de chlorure de sodium à 9 pour 1000 et si on place le mélange à l'étuve on constate que le sucre disparaît.

Expérience. — On prélève à un chien 3 échantillons de sang artériel. Le premier est dosé immédiatement; les deux autres sont reçus directement dans des vases stérilisés contenant l'un de l'eau distillée, l'autre une solution Na Cl.

	Glycose pour 1000 de sang	
	Immédiatement après la saignée	Après 48 heures à 37°
	—	—
50 grammes de sang, échantillon témoin. . .	1 gr. 54	—
50 grammes de sang + 500 cc. eau distillée. .	—	1 gr. 37
50 grammes de sang + 500 cc. Na Cl à 9 p. 1000.	—	traces?

2° La glycolyse n'a pas lieu ou tout au moins est peu accentuée dans le sérum débarrassé des globules.

		GLYCOSE POUR 1000 DE SANG	
		A l'origine	Après 144 h. à 37°
Sérum de cheval recueilli après 20 heures de repos du sang à 8°-12°.	non centrifugé	0 gr. 66	néant
	centrifugé 20 minutes	0 gr. 63	0 gr. 47

Société de Biologie, 1903, p. 215. *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 1902-1903. En collaboration avec A. MOREL.

Justification : R. LÉPINE estime notre opinion trop absolue et admet qu'une partie d'eau salée peut diminuer la glycolyse dans certains sangs autant que quatre parties d'eau distillée la diminuent dans d'autres sangs. Le fait que le sérum aseptique ne subit pas la glycolyse a été vu d'abord par R. LÉPINE, puis parallèlement à nous par PORTIER, *Dict. Richet*, VII, 2°, p. 507.

XXV. — ROLE DU FOIE DANS LA COAGULATION DU SANG

1. Orientation. — Je soutiens que le foie est nécessaire à la production de la fibrine et probablement sécréte le fibrinogène. La démonstration repose sur les faits suivants : l'ablation ou les lésions graves du foie déterminent l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma.

2. Ablation du foie chez le chien. — Si on enlève le foie et si on fait communiquer la veine porte avec une veine sus-hépatique, le sang devient très rapidement incoagulable d'une façon définitive.

EXPÉRIENCE. — Chien de 12 kilogrammes environ, à jeun depuis la veille. On prélève dans une carotide avec une pipette un premier échantillon de quelques centimètres cubes de sang. On pose ensuite à la base de chaque lobe du foie une ligature en caoutchouc, puis on excise les fragments isolés. On pratique la respiration artificielle, on fait ensuite communiquer par un tube de caoutchouc la veine porte avec une veine sus-hépatique, puis on pratique de nouvelles prises de sang dans la carotide ou la fémorale.

Moment des prises de sang.	Moment de la coagulation.
Première prise : 10 h. 29	10 h. 32
Ablation du foie, fin de l'opération 10 h. 44.	
Deuxième prise : 10 h. 47	11 h. 7
Ligature de la veine porte et du hile du foie : 10 h. 50.	
Etablissement de la communication : 11 h. 1.	
Troisième prise : 11 h. 4	11 heures; caillot mou, se dissolvant peu à peu.
Quatrième prise : 11 h. 8	sang incoagulable.
Cinquième prise : 11 h. 18	sang incoagulable.
Mort du chien à 11 h. 20.	

A l'autopsie pas de sang ni de caillots dans le cœur. Dans le tube qui faisait communiquer la veine porte avec la veine cave on a trouvé un petit caillot mince et mou qui n'empêchait nullement le passage du sang. Les intestins très congestionnés après la ligature de la veine porte s'étaient peu à peu anémiés. Les canules établissant la communication entre la veine porte et la veine cave étaient bien placées. Le foie pesait 157 grammes, 15 grammes seulement étaient restés en dehors des ligatures. Le sang obtenu ne coagulait pas lorsqu'on l'additionnait de sérum, de foie ou d'un fragment de tout autre tissu.

Société de Biologie, 1904, p. 612; *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1904, t. CXXXVIII, p. 1007. *Journal de Phys. et de Pathol. gén.* juillet, 1905. En collaboration avec N. Kareff.

Justification : mes résultats ont été confirmés par Nolf. Expériences conçues d'après un plan différent. L'auteur constate qu'après la peptone le fibrinogène disparaît si le foie est enlevé et seulement dans ce cas. Conditions adjuvantes : régime carné et stase dans l'intestin (*Archives intern. de Physiologie*, 1905; *Bull. Ac. royale Belgique*, 1905).

3. Ablation du foie chez la grenouille. — Moleschott, dès 1852, Roger, en 1892, ont démontré que les grenouilles peuvent survivre deux ou trois semaines à l'ablation du foie. La survie s'explique, en partie, par l'existence d'un système anastomotique qui relie la veine porte à travers le rein à la veine cave et permet le rétablissement de la circulation après l'ablation du foie.

Chez la grenouille normale le sang obtenu par la section d'un membre ou de la nuque coagule en quelques minutes et se prend en général en masse. Chez la grenouille dont le foie a été excisé, j'ai constaté avec Cl. Gautier et A. Morel l'incoagulabilité du sang recueilli dans les mêmes conditions.

Le sang peut rester absolument liquide sans qu'il se forme la moindre trace de fibrine. L'incoagulabilité absolue ne paraît se produire que si l'ablation du foie est rigoureusement complète et peut se manifester dès le troisième jour après l'opération. Lorsque le sang coagule après l'opération, la quantité de fibrine m'a toujours paru nettement inférieure à la quantité normale et on trouve à l'autopsie de petits lobes intacts du foie.

L'ablation du foie paraît déterminer une diminution considérable de la quantité du sang, fait déjà signalé par Kunde en 1850.

Société de Biologie, 1906, p. 182. En collaboration avec MM. Cl. Gautier et Morel.

Justification : Nolf dans un travail postérieur a observé l'incoagulabilité du sang chez des Scylliums (Poissons) après l'ablation du foie (*Archives internationales de Physiologie*, 1906, p. 247).

4. Addition de sérum au sang incoagulable. — L'addition de sérum de grenouille normale n'augmente pas la coagulabilité du sang des grenouilles privées de foie. Le fibrinogène paraît donc bien disparaître ou diminuer dans le sang de ces grenouilles. L'incoagulabilité peut apparaître le troisième jour après l'ablation du foie.

Société de Biologie, 1907, p. 521. En collaboration avec Cl. Gautier.

5. Oblitération des artères du foie au moyen de la paraffine. — J'ai observé l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma à la suite de l'oblitération des artères du foie au moyen de la paraffine.

L'observation concerne un chien de 14 kilogrammes en digestion. Injection de 1 centigramme de morphine; anesthésie au chloroforme. A 10 h. 3/4 première prise de 40 grammes de sang en vue d'un dosage de fibrinogène. A 11 heures injection de 35 grammes environ de paraffine fusible à 40 degrés dans le bout central de l'artère pancréatico-duodénale. Nouvelles prises de sang, de 40 grammes chacune, à 4 h. 30 et à 6 h. 45. Mort à 8 heures. Le sang recueilli dans le cœur est absolument incoagulable; pas de caillots dans les veines. Les intestins sont très congestionnés et noirs par places; ils contiennent un peu de sang à leur intérieur. Les artères hépatique, coronaire stomachique, splénique, gastro-épiploïque, sont oblitérées par la paraffine; la mésentérique supérieure est perméable. Examiné au microscope, le foie présente une congestion intense.

L'injection de paraffine dans les artères du foie ne détermine pas dans tous les cas l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène. Les insuccès s'expliquent vraisemblablement par la difficulté qu'on éprouve à obturer toutes les collatérales permettant l'afflux du sang artériel au foie.

Moment de l'observation	Fibrinogène pour 1000 de plasma	Degré de l'animal	Etat du sang	Observations
—	—	—	—	—
Avant l'injection :				
10 h. 45	2,14		coagulable	
Injection à 11 heures.				
Après l'injection :				Tendance nette aux hémor-
4 h. 30	1,05	35°5	coagulable	ragies ; suintement sanguin
6 h. 45	0,28	35°1	incoagulable	guin au niveau des plaies
Mort à 8 heures			incoagulable	et de l'intestin.

Société de Biologie, 1905, p. 632. En collaboration avec MM. Kareff et A. Morel.

6. Action de la ligature des vaisseaux artériels du foie. — L'extirpation de l'intestin ne détermine ni convulsions, ni modification dans la teneur en fibrine du sang. La ligature du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, pratiquée après l'ablation de l'intestin, détermine des convulsions et une diminution sensible de la teneur du sang en fibrine.

Les expériences ont été faites sur le chien. L'intestin était excisé du pylore au rectum. On pratiquait ensuite la ligature du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique. Immédiatement après on prélevait un premier échantillon de 20 grammes environ dans une carotide; un second était prélevé dans l'autre carotide, lorsque la mort paraissait imminente. Avant de doser la fibrine ou abandonnait le sang pendant un temps égal (une à trois heures) pour chaque échantillon d'une même expérience. Dans l'expérience 11 le sang prélevé au moment de la mort a été additionné de sérum normal.

Expériences	Survie	Immédiatement après la ligature des artères		Peu avant la mort	
		Fibrine p. 1000	Eau p. 1000	Fibrine p. 1000	Eau p. 1000
—	—	—	—	—	—
		gr.	gr.	gr.	gr.
1	10 heures	2,76	772	2,09	768
2	9,20	2,20	800	1,35	785
3	4,20	1,22	—	0,86	—
4	4,45	2,31	—	1,47	—
5	4,30	4,08	798	2,6	822
6	5,35	1,24	883	0,87	791
7	2,30	2,23	787	1,75	781
8	5,35	2,06	—	1,55	—
9	3,40	2,65	745	2,26	760
10	4,50	2,18	730	1,14	735
11	6,25	ap. l'extirpation de l'intestin :		1 h. 25 avant la mort :	
		1,43	752	1,0	734
		ap. la ligature des artères :		10 minutes avant la mort :	
		1,50	751	0,9	732

Le sang prélevé au moment de la mort coagule moins bien que le sang normal. Tous les chiens opérés ont présenté des convulsions, sauf le chien n° 6 : cet animal a été tué 5 h. 35 m. après la ligature des artères ; à l'autopsie, on a constaté qu'une des branches du tronc cœliaque avait échappé. La digestion diminue la survie.

Société de Biologie, 1907, p. 650. En collaboration avec Cl. Gautier.

7. Le chloroforme détermine parallèlement l'incoagulabilité du sang, la disparition du fibrinogène du plasma et des lésions hépatiques.

— Le chloroforme détermine, à certaines doses, parallèlement : l'incoagulabilité du sang et des lésions hépatiques graves. Le plasma recueilli dans ces conditions ne contient plus ou presque plus de fibrinogène.

Chien de 25 kilogrammes. Le chloroforme est mêlé à de l'huile de pied de bœuf pour éviter une action caustique locale, puis introduit dans l'estomac au moyen d'une sonde. Le premier jour l'animal reçoit 25 centimètres cubes de chloroforme, le second 50 centimètres cubes, le troisième 50 centimètres cubes. Dès le troisième jour le chien est triste et a quelques selles sanguinolentes. La mort survient le quatrième jour à 4 heures du soir.

On a prélevé du sang : *a)* une heure avant la mort, dans une carotide ; *b)* immédiatement après la mort, dans le cœur. Le sang ainsi recueilli est resté indéfiniment liquide. Le plasma, obtenu par centrifugation et traité par la méthode de Reye, ne contenait que 0,44 pour 1000 de fibrinogène. Nulle part et à aucun moment il ne s'est formé de caillots dans le cadavre. Le foie était friable, manifestement altéré, jaune clair. L'urine était jaune ; elle contenait des pigments et acides biliaires et beaucoup d'urobiline. L'estomac et l'intestin ne présentaient pas de lésions macroscopiques nettes.

In vitro le chloroforme détermine la coagulation presqu'instantanée du sang. J'ai constaté le fait. On sait du reste que Roger et Josué conseillent le chloroforme pour fixer le sang. Il est donc évident que le chloroforme ne provoque pas *in vivo* l'incoagulabilité du sang par une action directe sur ce liquide. Je soutiens qu'il agit en altérant le foie qui est vraisemblablement l'organe sécréteur de fibrinogène.

Le fait a été confirmé par M. Delezenne (déclaration à la Société de Biologie).

Société de Biologie, 1905, p. 30; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1905.

8. Nécrose du foie provoquée par le chloroforme. — Nothnagel, le premier, a signalé que le chloroforme peut provoquer des lésions hépatiques. Cet auteur a observé dans les intoxications aiguës la dégénérescence du foie. Depuis on a surtout étudié les effets de l'intoxication lente. Mertens a pu produire chez le lapin des lésions analogues en tous points à celles qui existent dans la cirrhose atrophique chez l'homme en injectant sous la peau de petites doses de chloroforme à des intervalles espacés.

J'ai constaté que le chloroforme, a la dose de 1 à 2 grammes par kilogramme d'animal, détermine la nécrose presque complète du foie.

Exemple. — Chien de 25 kilogrammes. Injection de chloroforme mêlé à de l'huile dans l'estomac. Le chien reçoit le premier jour 25 centimètres cubes de chloroforme, le second jour 50 centimètres cubes, le troisième jour 50 centimètres cubes; la mort survient le soir du quatrième jour.

Un fragment de foie est fixé au liquide de Bouin et inclus dans la paraffine. Sur les coupes, on constate, à un faible grossissement (obj. 3 Leitz) : une congestion très intense et de nombreuses zones claires qui correspondent aux parties nécrosées du foie. A un fort grossissement (immersion homogène 9 Nachet) on voit qu'un très grand nombre de cellules sont nécrosées. Le protoplasme des cellules n'existe plus, il est réduit à quelques granulations. Le noyau présente de la caryolyse; seuls quelques grains de chromatine et la membrane nucléaire se colorent: tout le reste du noyau est détruit. Certaines parties du foie sont moins altérées, mais, en ces points, le noyau est refoulé sur les bords de la cellule par une grosse gouttelette de graisse. Sur toute l'étendue des coupes, on trouve des leucocytes polynucléaires. Çà et là existent des amas de globules rouges. Le foie frais renfermait pour 100 : 14 gr. 60 de substances graisseuses, dont 1,23 de lécithines.

Doyon. *Société de Biologie*, 1905, p. 108, et *Soc. de Biol.*, 1905, p. 705, en collaboration avec J. Billet.

9. Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme. — On constate : *a)* des hémorragies; ces hémorragies sont considérables ; elles se font par plaques; on voit des épanchements plus ou moins considérables de globules rouges; le tissu hépatique à ce niveau est absolument dilacéré, les travées sont rompues, les cellules plus ou moins fragmentées;

b) Une accumulation énorme de leucocytes polynucléaires dans les espaces intercellulaires;

c) Des lésions des cellules hépatiques; ces lésions sont surtout accusées au centre du lobule ; elles se présentent sous trois états qui paraissent constituer des étapes progressives d'un même processus.

A un premier stade on constate de la dégénérescence hyaline ; les cellules

sont peu atteintes, mais on n'y trouve pas trace de structure réticulaire ni de limites cellulaires ; le noyau est sain. A un second stade le protoplasme est fragmenté, réduit à des granulations plus ou moins grosses et sans structure (dégénérescence granuleuse). A un dernier stade le protoplasme n'existe plus, ou est réduit à de fines granulations peu colorées ; le noyau est peu coloré, fragmenté, parfois même il a complètement disparu (nécrose complète).

En général il existe aussi de la dégénérescence graisseuse peu marquée mais assez diffuse.

Société de Biologie, 1905, p. 852. En collaboration avec J. Billet.

10. Action élective sur le foie. — Le foie est lésé à l'exclusion des autres organes, sauf cependant le rein. Le rein présente des lésions de néphrite épithéliale aiguë. Déjà, en 1881, Charles Bouchard avait signalé l'apparition de l'albumine à la suite de l'administration de chloroforme. Terrier, Patein, Galeazzi et Grillo, J. Renaut, Ledoux, ont confirmé et précisé les observations de Bouchard. Dans le sang on constate de l'hyperleucocytose. Exemple : chien de 14 kilog. 200. On trouve dans une carotide par millimètre cube de sang : 9.207.000 hématies et 15.500 globules blancs. On donne deux jours de suite 29 grammes de chloroforme de la manière habituelle. Le troisième jour le chien est très malade. On trouve dans la carotide 10.602.000 hématies et 24.000 globules blancs par millimètre cube de sang. Aussitôt après la prise d'essai le chien est sacrifié ; le sang est incoagulable ; il n'y a pas le moindre caillot dans le cœur, dans la veine porte, dans la veine cave inférieure, ni dans aucun autre vaisseau. Dans les conditions où nous nous sommes placés, les muscles, le cœur, les muqueuses de l'intestin grêle et de l'estomac ne présentent pas de lésion.

Société de Biologie, 1905, p. 443, 853 ; *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1905, t. CXL, p. 1276. En collaboration avec J. Billet.

11. Le chloroforme ne provoque l'incoagulabilité du sang que si le foie est lésé. — J'ai constaté que dans certaines conditions le chloroforme localise son action sur le foie. Le tableau suivant démontre que l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène du plasma ne se produisent que lorsque le foie est nécrosé ou gravement atteint.

Il peut arriver en effet que l'ingestion du mélange chloroforme et huile, ne détermine pas de lésions hépatiques bien nettes. Le phénomène s'observe notamment lorsque le chien en expérience rejette une partie de ce mélange par des vomissements répétés. Dans ce cas on constate toujours un ictère intense ; la survie est plus longue, le sang coagule et le fibrinogène ne diminue pas sensiblement dans le plasma ; le foie est relativement peu altéré.

Action comparée du chloroforme sur le sang et sur le foie.
(Sauf dans l'expérience VIII, l'autopsie a toujours été pratiquée sur l'animal vivant.)

EXPÉRIENCES	SURVIE en jours	ÉTAT DU SANG	FIBRINOGÈNE en grammes pour 1000 cc. de plasma	ÉTAT DU FOIE	OBSERVATIONS
I	4	Incoagulable.	0,4	Nécrose.	Pas d'ictère.
II	5	Coagulable, mais dissolution complète et rapide du caillot.	0,4	Id.	Id.
III	2	Incoagulable.	»	Id.	Id.
IV	3	Id.	»	Id.	Id.
V	3	Coagulable, mais dissolution instantanée et presque complète du caillot.	0,27	Dégénérescence hyaline totale.	Id.
VI	5	Incoagulable.	»	Nécrose complète, mais relativement peu étendue.	Id.
VII	7	Caillots dans le cœur et la veine porte.	»	Foie peu altéré, un peu de dégénérescence granuleuse.	Vomissements fréquents après l'ingestion; ictère intense.
VIII	3	Petit caillot de fibrine dans le cœur; le reste est liquide.	»	Peu de nécrose; hémorragies et congestion intense du foie.	Autopsie deux heures après la mort.
IX	5	Caillots à l'autopsie.	»	Dégénérescence hyaline.	»
X	6	Coagule mal, mais coagule; caillots persistent malgré l'agitation.	4,5	Très peu de nécrose.	Ictère intense.
XI	12	Coagule très bien.	3,6	Pas de nécrose.	Ictère intense.

Société de Biologie, 1905, p. 704, 852, 853. En collaboration avec J. Billet.

12. Relation avec l'ictère. — L'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène ne s'accompagnent pas d'ictère dans les conditions expérimentales que j'ai indiquées. L'urine donne bien les réactions de Gmelin et de Pettenkoffer, mais les tissus ne présentent aucune pigmentation. Lorsque l'ictère survient, et cela se produit assez fréquemment, le sang coagule, le caillot ne se redissout pas ou peu, le plasma contient encore abondamment du fibrinogène.

Société de Biologie, 1905, p. 704.

13. Action du phosphore. — L'intoxication subaiguë par le phosphore détermine chez le chien : *a)* la dégénérescence graisseuse du foie; *b)* la disparition du fibrinogène du plasma; *c)* l'incoagulabilité du sang. Les modifications du sang dépendent étroitement des lésions hépatiques. Plus la dégénérescence grais-

seuse est accusée, moins il y a de fibrinogène. Lorsque le plasma contient encore une quantité appréciable de fibrinogène, il se forme dans le sang un caillot mais le caillot se désagrège et se dissout en partie à la moindre agitation. Chez le coq, dans l'intoxication subaiguë, la mort peut survenir au bout de quatre semaines sans que le foie présente une dégénérescence appréciable ; le plasma contient dans ces conditions une quantité abondante de fibrinogène, et le sang coagule pour ainsi dire instantanément.

Si on autopsie les animaux en expérience immédiatement après une saignée d'essai, pendant la vie, jamais on ne trouve le moindre caillot dans le cœur, dans la veine porte et les vaisseaux. Si l'autopsie est pratiquée un certain temps après la mort provoquée par le phosphore, on peut trouver des caillots dans les cas ou le plasma du sang contenait encore une quantité appréciable de fibrinogène.

Les chiens recevaient tous les jours par l'estomac 1 à 2 centimètres cubes d'une huile phosphorée à 1 pour 100. Avant toute injection on pratiquait une première saignée de 50 centimètres cubes dans une carotide; le sang était recueilli sur 0 gr. 3 de fluorure et centrifugé; le fibrinogène dosé par la méthode de Reye. Lorsque l'état de l'animal faisait prévoir une mort prochaine on pratiquait dans les mêmes conditions une nouvelle saignée; le chien était ensuite aussitôt sacrifié pour permettre l'exploration du cœur et des vaisseaux. Dans quelques cas on a pratiqué une saignée à une période intermédiaire; l'augmentation passagère du fibrinogène est la conséquence de la première saignée, comme l'indiquent les résultats obtenus sur deux chiens auxquels on n'a pas donné de phosphore,

Le fait que le sang peut rester liquide dans l'intoxication phosphorée est connu très anciennement. Corin et Ansiaux ont vu que dans ces conditions le plasma ne contient plus de fibrinogène. Toutefois ces auteurs estiment que le fait dépend des lésions intestinales; d'après Corin et Ansiaux, la fibrine formée par l'intestin serait détruite par le foie. J'estime que la disparition du fibrinogène dépend des seules lésions hépatiques.

Survie en jours	Quantité de fibrinogène en gr. pour 1000 cc. de plasma										Foie frais	
											Extrait éthéré o/o	Lecithines o/o
Date des analyses . . .	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Chien de 5 kg. 930 . . .	6,28	»	»	1,85	»	»	»	»	»	»	15,00	8,86
Chien de 7 kg. 700 . . .	3,43	»	»	»	»	0,84	»	»	»	»	17,20	10,87
Chien de 6 kilogr. . . .	3,80	»	5,9	»	»	»	0,75	»	»	»	20,30	10,35
Chien de 5 kg. 380 . . .	4,00	»	»	»	5,3	»	»	»	»	0,62	23,11	10,37
Chien témoin de 6 kg. 700	4,25	»	6,6	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Chien témoin de 7 kilogr.	4,60	»	9,0	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Coq de 4 kilogr. mort en 4 semaines ; a reçu de 2 à 5 milligr. de phosphore par jour sous la peau sous forme de 1/4 à 1/5 d'huile phosphorée à 1 p. 100. .											5,50	2,44

Société de Biologie, 1905, p. 493 ; *Comptes rendus Académie des sciences*, 1905, t. CXL, p. 800. En collaboration avec N. Kareff et A. Morel. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1905.

14. Sérum hépato-toxique. — Délézenne a démontré que, si on injecte à un canard du foie de chien et si on inocule ensuite à un chien le sérum du canard on détermine chez ce chien de graves lésions hépatiques et la mort.

L'expérience suivante démontre que dans ces conditions la coagulabilité du sang et la teneur de ce liquide en fibrinogène sont très modifiées.

On injecte à un canard de 1 kg. 800 de la pulpe de foie (de chien) dans le péritoine. Le 29 novembre, on injecte 18 centimètres cubes de pulpe ; le 17 décembre, 15 centimètres cubes; le 10 janvier, 6 centimètres cubes. La pulpe broyée est injectée mêlée à un peu de sérum physiologique. Le 23 janvier le canard pèse 2 kg. 100 ; il est saigné sans grandes précautions par une incision au cou. Le sang est défibriné, puis centrifugé. On injecte, en une seule fois, tout le sérum obtenu, soit 40 centimètres cubes, dans le péritoine d'un chien de 4 kg. 650.

Le chien injecté reste abattu pendant quelques instants, puis il redevient très bien portant. Le 12 février, le chien pèse 4 kg. 300 ; le 18 février, 4 kilogrammes. A cette dernière date, l'animal est très abattu ; il refuse de manger et retombe à terre lorsqu'on essaie de le faire marcher. Pas d'ictère. Traces d'albumine dans l'urine.

On pratique dans une carotide une première saignée de 10 centimètres cubes. Le sang reste absolument liquide pendant quinze minutes, puis il se forme de très petits caillots mous qui se redissolvent à la moindre agitation. Le sang redevient, au bout de quelques secondes, absolument liquide ; il persiste cependant un tout petit caillot, gros environ comme une tête d'épingle en verre. A partir de ce moment, l'état du sang ne se modifiera plus.

Une demi-heure après la première saignée, on prélève dans l'autre carotide 50 centimètres cubes de sang. Le sang est recueilli sur 35 centigrammes de fluorure, puis centrifugé. On dose le fibrinogène par le procédé de Reye ; on trouve, pour 1.000 centimètres cubes de plasma, 80 centigrammes de fibrinogène. Le chien meurt dans la nuit, de minuit à 8 heures du matin. A l'autopsie, faite à 10 heures, on trouve le foie très jaune, très altéré. Sur des coupes, après fixation au liquide de Bouin, on constate de la nécrobiose et des foyers d'histolyse ; les cellules hépatiques sont détruites, présentent des vacuoles nombreuses. Une foule de leucocytes polynucléaires sont fixés dans leur migration, soit hors des vaisseaux, soit dans les travées cellulaires. De distance en distance, il existe des points de congestion énorme ; les capillaires radiés, pleins de sang, refoulent les cellules hépatiques. Certains espaces portes sont infiltrés de très abondantes cellules rondes embryonnaires. Au total, on constate les lésions d'une hépatite parenchymateuse aiguë très accentuée. A l'analyse chimique on trouve, pour 100 de foie frais, 3 gr. 81 d'extrait éthéré (Doyon et Morel). Les tissus ne sont pas ictériques, l'urine contient cependant des pigments et des sels biliaires ; il y a des traces d'albumine. A l'examen histologique les reins sont absolument sains.

Dans le cœur et certains vaisseaux on trouve une très petite quantité de caillots.

A l'autopsie du canard, on a trouvé, dans le péritoine, trois gros kystes et de nombreux petits kystes. Un des kystes avait un contenu jaunâtre et une membrane épaisse, adhérente au foie et à la paroi abdominale ; les autres avaient un contenu noirâtre et une membrane beaucoup plus mince.

La préparation d'un sérum destructeur des cellules hépatiques ne peut pas être réalisée facilement et à coup sûr ; j'ai constaté avec M. Petitjean que les sérums qui étaient sans action nocive bien nette sur le foie ne diminuaient nullement la coagulabilité du sang.

Société de Biologie, 1905, p. 427. En collaboration avec M. Petitjean ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1905.

15. Défibrination totale. Régénération de la fibrine. — Magendie (1837) a eu l'idée d'enlever à un animal toute la fibrine circulante. Il pratique à des chiens une saignée, dépouille le sang de sa fibrine par battage et réinjecte le sang défibriné. Il répète cette expérience tous les jours ou tous les deux jours et

constate que la fibrine se reforme et dépasse considérablement le taux initial. Les animaux opérés par Magendie résistaient mal ; ils étaient tristes et finissaient par succomber dans un état de maigreur extraordinaire. L'auteur a noté une tendance aux hémorragies. Dastre (1893) pratique, dans une seule séance, une série de saignées successives alternant avec les réinjections du sang défibriné. Les chiens sur lesquels il opère survivent un temps plus ou moins long suivant le taux de la soustraction sanguine effectuée à chaque prise. La fibrine reparaît d'abord lentement puis la production s'accélère, au point qu'en 24 heures, dans un cas, la teneur en fibrine avait dépassé d'un tiers la quantité initiale. Bizzozero, en 1891, avait précisément, dans un but particulier d'études sur les plaquettes du sang, exécuté la même opération et vu que l'animal continuait à vivre ; en cinq jours la fibrine dépassait son niveau primitif.

Nous avons constaté que la fibrine décroît rapidement chez les chiens [de 20 kilogrammes environ] auxquels on enlève à chaque prise 300 à 400 grammes dans les conditions précitées ; après une douzaine de prises, il ne reste en général que des quantités très faibles de fibrine. Très rapidement la fibrine réapparaît et, 10 heures après l'opération, peut dépasser déjà fortement le taux initial. La fibrine néoformée présente, comme Magendie et Dastre l'avaient déjà constaté, des caractères spéciaux ; elle apparaît plus molle, plus gélatineuse et cela dès les dernières prises. Elle est plus soluble.

Chaque prise de sang était de 300 grammes dans les expériences 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ; de 400 grammes pour le chien 1. Par suite d'une erreur, la première prise faite au chien 2 a été de 400 grammes et la septième faite au chien 6 de 550 grammes. La durée de la défibrination a été : de 1 h. 12 pour le chien 1, de 1 h. 43 pour les chiens 2 et 3, de 1 h. 35 pour le chien 4, de 2 h. pour le chien 5, de 1 h. 55 pour le chien 6 et de 1 h. 18 pour le chien 7.

POIDS du chien	1 22 kg.	2 23 kg	3 23 kg.	4 23 kg.	5 24 kg.	6 24 kg.	7 22k.500
NUMÉRO de la prise	FIBRINE DE BATTAGE ENLEVÉE PAR CHAQUE PRISE						
—	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
1re	0,840	0,4172	0,523	0,4186	1,0905	0,5732	1,5959
2e	0,452	0,2536	0,382	0,3327	0,7275	0,4617	»
3e	0,335	0,2093	0,274	0,2117	0,6139	0,3732	»
4e	0,318	0,1600	0,204	0,1273	0,5222	0,2875	0,4414
5e	0,210	0,0976	0,154	0,0834	0,4610	0.2009	0,3905
6e	0,144	0,0433	0,112	0,0621	0,3721	0,1334	0,3182
7e	0,056	0,0270	0,084	0,0539	0,2519	0,1201	0,2417
8e	0,029	0,0130	0,061	0,0415	0,1633	0,0615	0,1733
9e	»	»	0,058	0,0352	0,0872	0,0533	0,1215
10e	»	»	0,033	0,0281	0,0653	0,0429	0,0912
11e	»	»	0,023	0,0212	0,0481	0,0345	0,0736
12e	»	»	0,017	»	0,0312	0,0312	0,0522
13e	»	»	0,0115	»	0,0225	0,0285	0,0314
14e	»	»	»	»	0,0191	0,0221	0,0265
15e	»	»	»	»	»	0,0197	0,0197
16e	»	»	»	»	»	»	»

MOMENT de la prise	FIBRINE DE CAILLOT POUR 1000 GRAMMES DE SANG						
—	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant la défibrination.	3,30	1,31	2,47	1,36	3,54	1,49	2,78
Quelques minutes après	»	0,05	0,04	0,07	0,35	0,11	0,14
Plusieurs heures après.	1,46	1,31	2,74	1,67	1,96	1,80	3,25
	h. 3,30 après	h. 20 » après	h. 10,30 après	h. 9,15 après	h. 8,30 après	h. 9,30 après	h. 10 » après

Le huitième chiffre du chien 2 totalise les prises 8e, 9e, 10e : le onzième du chien 4, les prises 12e et 13e; le quatrième du chien 5, les prises 14e et 15e ; le quinzième du chien 6, les prises 15e et 10e ; le premier du chien 7, les prises 1e, 2e, 3e.

Société de Biologie, 1906, p. 860 ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1906. En collaboration avec N. Kareff et A. Morel.

16. Défibrination totale combinée à l'ablation du foie. — L'expérience est réalisable chez la grenouille. Si on saigne une grenouille et si on débarasse entièrement son système circulatoire du sang qu'il contient pour y substituer du sang défibriné, on constate que la fibrine est régénérée en quelques heures ; la régénération n'a pas lieu si l'animal est privé de son foie.

On saigne à blanc une grenouille en lui sectionnant une patte antérieure et en ouvrant la veine abdominale. On injecte ensuite à l'animal par le bout supérieur de la veine abdominale au moyen d'une seringue dans la direction du cœur, du sang de grenouille extrait auparavant et soigneusement défibriné. On lave ainsi trois ou quatre fois l'appareil circulatoire du sujet en recueillant chaque fois le sang de lavage dans des verres de montre par une nouvelle section faite à la même patte et en ayant soin de laisser les vaisseaux se vider le plus possible après chaque lavage. La quantité de sang défibriné injecté chaque fois est de 5 centimètres cubes. L'injection est poussée très lentement et dure une dizaine de minutes. Lorsque le sang recueilli par la patte antérieure sectionnée et par le bout inférieur de la veine abdominale ne contient plus trace de fibrine, on cesse le lavage et on pratique une dernière injection de 5 centimètres cubes de sang défibriné, puis on suture avec soin toutes les plaies. L'opération dure de deux à trois heures en moyenne. L'animal se remet parfaitement. Si on le sacrifie douze à vingt-quatre heures après l'opération par la section du cou, on constate que le sang se prend en masse et coagule absolument comme le sang d'une grenouille normale.

Pour répéter l'expérience sur une grenouille privée de foie il faut, dans un premier temps, isoler par des ligatures placées à une petite distance du pédicule vasculaire du foie, la plus grande partie des lobes latéraux et du lobe médian ventral. On saigne ensuite l'animal, puis on pratique les lavages et la dernière injection de la même façon que précédemment. On détruit alors le lobe médian dorsal et les bourgeons hépatiques latéraux en touchant ces organes au thermo-cauthère. Si on sacrifie l'animal quatorze à vingt-quatre heures après l'opération, on constate que le sang recueilli reste absolument incoagulable.

Société de Biologie, 1906, p. 606 ; *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1906, t. CXLII, p. 854. En collaboration avec Cl. Gautier et A. Morel.

17. Coagulabilité du sang sus-hépatique. — Depuis Lehmann on admet en physiologie et en médecine que le sang sus-hépatique ne coagule pas et ne donne pas de fibrine. Lehmann a soutenu, en 1850, que la fibrine disparaît dans le foie et que cette disparition rend compte de l'origine du sucre du sang.

On sait depuis Cl. Bernard que le sucre provient du glycogène, mais l'opinion de Lehmann concernant la disparition de la fibrine est restée néanmoins classique et a constamment détourné les physiologistes et les médecins de rechercher l'origine du fibrinogène dans le foie.

J'ai constaté, avec Cl. Gautier et N. Kareff, dans plus de cinquante expériences, que le sang sus-hépatique recueilli sur le chien vivant et pur de tout mélange coagule spontanément. Examiné au microscope, il forme un réseau normal de fibrine. La coagulation s'est accomplie en un temps variable, indépendant de l'état de jeûne ou de digestion, indépendant d'un régime alimentaire quelconque. Le sang sus-hépatique a coagulé parfois plus rapidement que le sang carotidien, parfois en même temps, souvent avec un retard assez marqué. Le caillot sus-hépatique nous a paru aussi rétractile que celui du sang artériel. La fibrine formée ne se dissout pas rapidement dans le caillot.

Conditions expérimentales. — Pour connaître les propriétés du sang sus-hépatique normal il faut réaliser au moins trois conditions : *a)* opérer sur l'animal vivant ; *b)* éviter tout délabrement du foie ; *c)* recueillir le sang sus-hépatique pur de tout mélange avec un autre sang. Nous avons cherché à réaliser ces conditions sur le chien.

Estimant que la diversité des résultats peut dépendre d'une condition relative à la nutrition, nous avons divisé nos sujets en trois catégories : 1° animaux normaux ; nous désignons ainsi des chiens qui, soumis antérieurement à un régime mixte (albuminoïdes, graisses, féculents), recevaient leur dernier repas vers cinq heures du soir, la veille de l'opération, celle-ci ayant lieu dans l'après-midi ; 2° animaux opérés en digestion, après avoir été soumis pendant des temps variables à un régime général donné : *a)* albuminoïdes (viande maigre de cheval et de bœuf) ; *b)* graisses (de bœuf) ; *c)* féculents ; 3° animaux à jeun.

Afin d'obtenir du sang sus-hépatique pur de tout mélange avec celui de la veine cave, nous avons employé le procédé de la sonde, modifié : nos sondes, en métal, présentent à leur extrémité une légère courbure et à 2 centimètres environ de cette extrémité un petit renflement annulaire dont la partie moyenne est creusée en une gorge profonde.

L'animal n'est pas anesthésié. On prépare la jugulaire externe droite, la carotide gauche pour les prises de comparaison et la trachée pour la respiration artificielle. Les téguments sont incisés rapidement sur toute la ligne médio-sternale et sur la ligne blanche abdominale, jusqu'au dessous de l'ombilic. La cavité abdominale est ouverte ; on installe la respiration artificielle. Puis, au moyen d'une scie à main, le sternum est fendu sur toute sa longueur à sa partie médiane. Le diaphragme étant attiré en avant, on passe, à l'aide d'une aiguille de Deschamps, une ligature sous l'une des grosses veines sus-hépatiques, le plus près possible de la veine cave et en évitant de toucher au foie. Un second opérateur introduit alors la sonde par la jugulaire, jusqu'au niveau des sus-hépatiques. Par des manipulations délicates il la fait pénétrer dans le vaisseau préparé, où il devient possible d'en apercevoir les détails à travers la tunique suffisamment transparente de la veine. Il n'y a plus qu'à lier sur la gorge même que porte le renflement annulaire pour interrompre absolument toute communication avec la veine cave. On retire avec précaution le mandrin de la sonde et l'on recueille le sang en série. Nos

prises, forcément un peu inégales (6 à 8 centimètres cubes chacune), étaient reçues directement dans de gros tubes à essais. Nous avons dans chaque expérience comparé les temps de coagulation du sang sus-hépatique et du sang carotidien, ce dernier prélevé sans interrompre la circulation, au moyen de pipettes de verre munies d'une aiguille métallique courbe: un certain nombre de prises, égales, autant que possible, à des prises sus-hépatiques correspondantes, étaient effectuées simultanément à ces dernières. La coagulation est notée au moment précis où le caillot est mobile d'une seule pièce ; on s'assure de sa cohérence en le pressant au moyen d'un agitateur de verre.

Nous avons, dans un certain nombre de cas, dosé la fibrine dans des échantillons conservés au moins 24 à 56 heures à 30°-31°. Chien normal : fibrine pour 1.000 de sang sus-hépatique, après 24 heures: 1 gr. 86 ; après 56 heures : 1 gr. 40. Chien au régime des albuminoïdes : après 24 heures : 1 gr. 2 ; après 56 heures : 0 gr. 97. Chien au régime des graisses : après 24 heures : 4 gr. 2 ; après 56 heures : 2 gr. 2. Chien au régime des féculents : après 24 heures : 2 gr. 4 ; après 56 heures : 1 gr. 8. Chien au jeûne, après 24 heures : 3 gr. 2 ; après 56 heures : 2 gr. 1.

Travaux antérieurs. — Les travaux de Lehmann ont été étayés d'approbations illustres, ils ont cependant aussi trouvé de nombreux adversaires. Les critiques et expériences disséminés dans des traités et des périodiques divers, remontant parfois à de nombreuses années, semblent tomber dans l'oubli, parce que ignorées ou trouvées peu convaincantes. Les rapprochements suivants montrent que tout était incertitude, confusion, contradiction.

A. 1° Le sang sus-hépatique est incoagulable (Brown-Séquard, Mac Donnell) ; 2° il fournit un pseudo-caillot (Lehmann) ; 3° il coagule (Simon, Cl. Bernard, Béclard, David, Flügge, Beaunis, Paulesco, Mathews, Gilbert et Carnot) ; 4° il est moins coagulable qu'un autre sang quelconque (Simon, Colin) ; 5° il est aussi coagulable qu'un autre sang quelconque (Béclard, Paulesco, Mathews, Gilbert et Carnot).

B. 1° Le sang sus-hépatique ne contient pas de fibrine (Lehmann, Cl. Bernard (il fait des réserves), Brown-Séquard, Mac Donnell) ; 2° il contient de la fibrine (Simon, Béclard, David, Colin, Flügge, Paulesco, Mathews, Gilbert et Carnot) ; 3° il en contient accidentellement (Lehmann, Brown-Séquard) ; il en contient peu (Colin) ; il en contient un peu moins (globulines) qu'un autre sang quelconque (Paulesco) ; 5° il en contient autant qu'un autre sang quelconque (Béclard, Flügge, Gilbert et Carnot) ; il en contient plus qu'un autre sang quelconque (David).

C. La fibrine sus-hépatique possède des propriétés particulières (Béclard, Gilbert et Carnot): 1° elle se fibrinolyse très rapidement (Béclard) ; 2° elle peut prendre deux formes, filamenteuse ou granuleuse (Gilbert et Carnot).

D. 1° Lehmann, Mac Donnell opèrent sur l'animal mort et trouvent, après une série de manipulations assez longues, le sang hépatique incoagulable. Or, c'est justement après la mort que ce sang peut coaguler (Brown-Séquard) et qu'on trouve des caillots dans les veines sus-hépatiques (Brown-Séquard, Beaunis) ; 2° la suppression partielle des fonctions du foie entraîne la coagulation du sang qui sort de cet organe (Brown-Séquard). Or, la mort supprime entre autres tout métabolisme hépatique (David, Flügge).

E. La simple action de presser même légèrement sur le foie suffit pour amener la coagulation du sang sus-hépatique au cours des manipulations effectuées pour le récolter (Mac Donnell). Or, Lehmann séparait soigneusement par la dissection les veines sus-hépatiques des tissus environnants.

F. Lehmann, Brown-Séquard, Mac Donnell, Paulesco ont mentionné la nécessité absolue d'obtenir du sang sus-hépatique tout à fait pur. Or, des trois seuls physiologistes qui aient décrit leur procédé et dont les résultats peuvent en conséquence passer pour autre chose que de simples assertions, deux, Lehmann et Mac Donnell opéraient sur des animaux morts ; le troisième, Paulesco, n'a pas pu obtenir à l'état de pureté du sang venu du foie. En effet, outre qu'il interrompait gravement, quoique de manière imparfaite, la circulation cave, il ne s'est pas prémuni : 1° contre un reflux possible de sang du cœur droit dans le bout supérieur de la

veine cave inférieure, et 2° surtout, contre un afflux certain de sang des veines diaphragmatiques.

Dans un cas, chez le chien, Doyon et Kareff ont recueilli avec une pipette munie d'une aiguille courbe, du sang sus-hépatique qui est resté complètement liquide pendant une heure et quart; tous les échantillons ont ensuite coagulé, les uns tout de suite en masse, les autres peu à peu, quelques-uns incomplètement.

Société de Biologie, 1906, p. 312; *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1906, t. CXLIII, p. 653; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, novembre 1906. Travaux en collaboration avec Cl. Gautier et N. Kareff.

18. Teneur comparée en fibrine du sang sus-hépatique et du sang des autres vaisseaux. — Nous avons comparé le sang à l'entrée et à la sortie, soit des membres, ou de la tête, soit des intestins, soit du foie. Les prises de sang étaient faites au moyen d'une pipette munie d'une aiguille courbe, sans interruption de la circulation, simultanément, avant et après les organes considérés.

Pour nous placer dans des conditions particulièrement favorables, nous avons établi nos comparaisons sur des chiens en voie de régénérer leur fibrine après une saignée ou la défibrination totale.

Le sang artériel contient plus de fibrine que le sang veineux correspondant, soit à l'état normal, soit pendant la période de régénération de la fibrine, après la saignée ou la défibrination totale. D'une manière générale, le sang de la veine sus-hépathique contient après la saignée ou la défibrination totale plus de fibrine que le sang artériel, le sang de la veine porte ou de tout autre vaisseau.

Données antérieures : Cl. Bernard, en 1848, annonce qu'il n'a pas trouvé de fibrine dans la veine rénale. Lehmann, 1851-1855, soutient qu'il n'existe pas de fibrine dans le sang des veines sus-hépatiques. Son opinion est partagée par la grande majorité des physiologistes. Dastre, en 1891, a comparé la teneur en fibrine du sang avant et après le poumon; les poumons se montrent tantôt destructeurs, tantôt formateurs de fibrine. En outre Dastre, comparant la fibrine totale et la fibrine artérielle, a vu que, chez le chien, le sang artériel est plus riche en fibrine que l'ensemble du sang veineux pris en masse. D'après Mathews, 1893, le sang de la veine cave inférieure, au-dessous et au-dessus des reins, est plus pauvre en fibrinogène que le sang artériel ; par contre, le fibrinogène se trouve constamment en plus grande quantité dans le sang des veines mésentériques que dans le sang artériel.

La teneur en fibrine du sang artériel chez le chien varie sensiblement d'un animal à l'autre. Nos chiffres varient de 5 grammes à 1 gr. 22. Lehmann, Dastre, ont constaté en général des chiffres plus faibles : 1 gr. 18 à 2 gr. 15, en moyenne 1 gr. 52 pour 1000 grammes de sang.

Comparaisons après la saignée (artère et veine).

	POIDS du chien	QUANTITÉ de sang enlevé par la saignée	TEMPS ÉCOULÉ entre les saignées et les prises	QUANTITÉ DE FIBRINE DE CAILLOT pour 1000 de sang	
				Artère	Veine
	—	—	—	—	—
	kg.	gr.	h.	gr.	gr.
1	16,500	620	5,30	4,31 fém.	4,30 cave
2 . . .	13,500	500	6,30	5,04 car.	3,88 cave
3 . . .	10 »	270	3,30	4,56 jug.	4,47 jug.
4 . . .	11,500	280	24,30	2,50 fém.	2,28 fém.
5 . . .	26,500	800	24,30	2,93 fém.	2,70 fém.
6 . . .	20,500	780	24,30	1,93 fém.	1,24 fém.
7 . . .	9,500	300	5,30	4,89 car.	4,93 jug.
8 . . .	8,500	340	6 »	3,79 car.	3,59 jug.
9 . . .	19,500	750	1 »	6,10 car.	4,40 cave
10 . . .	16 »	640	1 »	3,80 fém.	[illegible],99 fém.

Comparaisons après la défibrination totale (artère et veine).

	POIDS du chien	NOMBRE D'HEURES d'après la défibrination	FIBRINE DE CAILLOT pour 1000	
			Artère	Veine
	—	—	—	—
	kg.	h.	gr.	gr.
1	20,500	15 »	1,88 fém.	1,70 fém.
2	17,500	10 »	1,24 fém.	1,14 fém.
3	23 »	9,15	1,67 fém.	1,49 fém.
4	22 »	3,30	1,46 car.	1,31 jug.
5	24 »	8,45	1,96 fém.	1,25 fém.
6	24,500	9 »	1,80 fém.	1,66 fém.

Comparaisons après la saignée (artère, veine, veine porte, veine sus-hépatique).

	POIDS du chien	QUANTITÉ de sang enleve par la saignée	TEMPS ÉCOULÉ entre les saignées et les prises	QUANTITÉ DE FIBRINE DE CAILLOT pour 1000 grammes de sang			
				Artère *fém.*=fémorale *car.*=carotide	Veine *fém.*=fémorale *jug.*=jugulaire *v.cave*=veine cave	Veine porte	Sus-hépatique
	—	—	—	—	—	—	—
	kg.	gr.	h.	gr.	gr	gr.	gr
1	16,500	620	5,30	4,31 fém.	4,30 cave	5,53	5,93
2	12 »	500	26 »	»	»	6,10	6,17
3	13,500	500	3 »	5,04 car.	3,88 cave	4,42	4,65
4	10,500	450	24 »	7,80 car.	»	6,94	8,49
5	10 »	270	6 »	4,56 car.	4,47 jug.	4,77	5,31
6	11 »	280	24 »	2,50 fém.	2,28 fém.	4,07	4,11
7	26 »	800	24 »	2,93 fém.	2,70 fém.	4,24	4,27
8	20 »	780	24 »	1,83 fém.	1,24 fém.	1,64	2,18
9	13 »	370	6 »	»	»	3,66	3,76
10	13 »	370	6,30	2,50	»	1,75	2,76

Dans les expériences 1, 2, 5, 6, 7, 8, le sang a été prélevé simultanément dans l'artère, la veine, la veine porte et une veine sus-hépatique. Dans les expériences 3, 4 et 10 le sang a été prélevé simultanément, d'abord dans l'artère et la veine périphériques, avant l'ouverture de l'abdomen, puis quelques minutes après, simultanément dans la veine porte et dans une veine sus-hépatique.

Comparaisons après la défibrination totale (artère, veinc, veine porte, sus-hépatique).

POIDS du chien	FIBRINE DE CAILLOT POUR 1000 GRAMMES DE SANG						
	Avant la défibrination	Immédiatement après la défibrination	plusieurs heures après la défibrination				
	Artère	Artère	Nombre d'heures après	Artère	Veine	Veine porte	Sus-hépatique
—	—	—	—	—	—	—	—
kg.	gr.	gr.	h.	gr.	gr.	gr.	gr.
1. 20,500	»	»	15 »	1,88	1,70	1,39	1,99
17,500	»	»	10 »	1,24	1,14	1,14	1,32
23 »	1,36	0,07	9,15	1,67	1,49	2,02	2,15
25 »	1,59	»	6,30	1,92	»	1,95	2,08

Le chien 1 a subi onze prises de 400 grammes de sang chacune ; la première prise contenait 1 gr. 137 de fibrine, les trois dernières réunies 0 gr. 0187. Le chien 2, dix prises de 300 grammes ; la première contenait 0 gr. 8183 de fibrine. Les trois dernières réunies, 0 gr. 0163. Le chien 3, douze prises de 300 grammes ; la première contenait 0 gr. 4186 de fibrine, les trois dernières réunies 0 gr. 0212. Le chien 4, sept prises de 400 grammes ; on a enlevé en tout 1 gr. 70 de fibrine, dont 0 gr. 032 pour la dernière prise de sang.

Société de Biologie, 1906, p. 781 saignée, 862 défibr.; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, septembre 1906 ; *Comptes rendus Académie des Sciences*, 1906, t. CXLIX, p. 1161. En collaboration avec N. Kareff et A. Morel.

19. Fibrinogène hépatique. — On peut extraire par la solution de chlorure de sodium à 1 pour 100 du foie privé de sang, une substance albuminoïde, qu'aucune réaction ne permet jusqu'ici de différencier du fibrinogène sanguin.

On peut doser cette substance albuminoïde par coagulation sous l'influence de la chaleur à + 56 ou par simple acidification du milieu ou enfin par coagulation spontanée; la coagulation spontanée se produit sous l'influence d'un ferment qui paraît d'origine hépatique.

La teneur moyenne de la substance albuminoïde considérée est chez le chien normal d'environ 3 grammes pour 100 grammes de foie lavé. Elle diminue chez les chiens intoxiqués par le phosphore dont le foie est lésé et le sang incoagulable. Chez un chien dont le plasma contenait 0 gr. 6 de fibrinogène pour 1000, le foie renfermait 21 gr. 7 de graisses et 1 gr. 29 seulement de matière albuminoïde coagulable à 56 degrés pour 100 grammes de foie.

La matière albuminoïde que nous avons étudiée a été vue par Plosz, Halliburton, Dastre (communication orale). Bigart, qui la décrit sous le nom de cytosine hépatique, estime qu'elle se différencie du fibrinogène par ce fait qu'elle coagule en présence des agents décalcifiants. A ce propos, nous avons constaté que les agents décalcifiants tels que le fluorure, retardent seulement, sans l'empêcher complètement, la coagulation du fibrinogène du plasma. Des

albuminoïdes analogues existent dans d'autres organes, notamment dans le pancréas (Dastre). L'intestin ne contient que des traces de matière albuminoïde coagulable à 56 degrés.

Société de Biologie, 1905, p. 658, en collaboration avec G. Péju et A. Morel
Justification : Dastre, *Soc. de Biologie*, 1905, p. 739.

20. Hypothèse de l'origine intestinale du fibrinogène. — Mathews, Corin et Ansiaux ont localisé l'origine du fibrinogène dans l'intestin.

L'opinion de Mathews est basée sur les faits suivants :

a) Le sang de la veine porte contient plus de fibrine que le sang artériel ;

b) Si on défibrine entièrement un chat, auquel on a pratiqué l'extirpation de l'intestin, la fibrine ne se reforme pas.

Mathews a opéré cinq chats. Trois sont morts en moins de trois heures sans que la fibrine se soit régénérée. Un chat a survécu quatre heures ; le sang recueilli après l'opération s'est pris très lentement et contenait, après un temps prolongé, 0 gr. 007 pour 100 de fibrine ; après la mort, du sang prélevé dans la veine cave inférieure est resté fluide. Le dernier chat opéré a vécu cinq heures : toutefois on a pu encore, pendant une heure, maintenir la circulation au moyen de la respiration artificielle. Avant toute intervention, le sang carotidien contenait 0 gr. 187 pour 100 de fibrine ; après la défibrination, 0 gr. 01 pour 100 ; à l'autopsie, la sang de la veine cave inférieure contenait 0 gr. 041 pour 100 de fibrine. Dans cette dernière expérience, la teneur en fibrine du sang s'est donc élevée de 0 gr. 03 pour 100 ; il restait au niveau du pylore un fragment de duodénum. Mathews lui-même tient ses expériences pour peu démonstratives.

Corin et Ansiaux ont constaté que le phosphore détermine dans certaines conditions, parallèlement : d'une part l'incoagulabilité du sang et la disparition du fibrinogène ; d'autre part des lésions hépatiques et intestinales. Corin et Ansiaux font dépendre les modifications du sang des lésions intestinales. Ils font remarquer notamment que dans l'empoisonnement par le phosphore, ils ont toujours trouvé un caillot dans la veine porte, alors que le sang est toujours liquide dans les veines sus-hépatiques. Avec Lehmann, et d'une manière générale tous les physiologistes, Corin et Ansiaux considéraient le foie comme l'organe destructeur de la fibrine.

L'intestin n'est pas la source du fibrinogène du sang. A l'appui de cette assertion, j'apporte avec Cl. Gautier, les faits suivants :

1° L'abblation totale de l'intestin ne modifie pas la teneur du sang en fibrine ; souvent on constate même une augmentation de la teneur en fibrine si la survie est un peu longue ;

2° La fibrine se régénère malgré l'ablation de l'intestin après la saignée ;

3° La fibrine se régénère malgré l'ablation de l'intestin chez un animal dont le sang a été défibriné au moyen du procédé de Magendie et de Dastre. Rappelons que ce procédé consiste à pratiquer des saignées successives, à défibriner le sang et à réinjecter le sang défibriné.

Tableau I. — *Effet de l'ablation de l'intestin sur la teneur du sang en fibrine.*

La survie ne dépasse pas quatorze à quinze heures. Un premier échantillon de sang était prélevé soit avant l'opération (nos 1, 2, 3), soit immédiatement après (nos 4 à 9), un second le plus tard possible, lorsqu'il était manifeste que l'animal ne tarderait pas à succomber.

Chien en expérience	Intervalle entre les prises heures	Pour 1000 grammes de sang — fibrine — avant gr.	fibrine — après gr.	fibrine — après gr.	eau — avant gr.	eau — après gr.	eau — après gr.
1	14	2,1	2,6		—	—	
2	10,30	1,5	1,8		—	—	
3	10,30	2,28	3,7		—	—	
4	7,35	4,54	4.96		786	789	
5	8,20	2.73	3,68		787	744	
6	6,45	3,30	3,10		804	810	
7	12	2,28	2,41		822	796	
8	11	2,51	2.92		778	752	
9	7	2,32	2,38 ap. 3 h.	2,32 ap. 7 h.	786	779 ap. 3 h.	778 ap. 7 h.

L'ablation est en général bien supportée : l'animal opéré se promène dans le laboratoire, parfois jusqu'au dernier moment ; d'autres fois il reste couché. La mort survient à l'improviste et n'est pas précédée de phénomènes convulsifs.

Résultats sur la grenouille. — La survie, après ablation de l'intestin, a atteint dans un de nos cas vingt-trois jours (l'animal fut tué à ce moment) ; elle est en moyenne de douze à quinze jours. Jamais je n'ai observé de convulsions chez les opérées. Toujours le sang, obtenu par section d'un membre antérieur, a coagulé normalement.

Tableau II. — *Effet de la saignée après ablation de l'intestin chez le chien.*

L'intestin étant enlevé, on prélevait un premier échantillon de sang. Puis on saignait, et, après un temps déterminé, on récoltait le deuxième échantillon.

Poids du chien kg.	Quantité de sang enlevé cc.	Fibrine de battage du sang enlevé grammes	Intervalle entre les prises heures	Pour 1000 grammes de sang — fibrine — avant grammes	fibrine — après grammes	eau — avant grammes	eau — après grammes
12,5	280	—	6	2,4	2,2	760	757
12,5	310	0,6654	6	2,1	2,07	779	764
15	410	1,2074	6	2,7	3,1	821	881
15	315	0,6508	6	1,85	1,94	791	781
14	200	0,33	5,15	1,4 imméd^t avant l'ablation ; 1,4 après l'ablation et avant la saignée.	1,4	741 imméd^t avant l'ablation ; 758 après l'ablation et avant la saignée.	738

Tous les échantillons après ont été prélevés alors que rien ne faisait présager la mort imminente des animaux.

TABLEAU III. — *Régénération de la fibrine après la défibrination totale chez le chien privé d'intestin.*

Le premier échantillon de sang était prélevé après l'extirpation de l'intestin. On pratiquait ensuite la défibrination : saignées successives de 250 à 350 grammes par une carotide, réinjection par la veine fémorale. Immédiatement après la défibrination, on récoltait, au moyen d'une nouvelle canule introduite dans le même vaisseau, un second échantillon, le troisième était prélevé plusieurs heures après, aux approches de la mort.

	AVANT LA DÉFIBRINATION		IMMÉDIATEMENT APRÈS		PLUSIEURS HEURES APRÈS		
Chiens en expérience	Fibrine pour 1000 gr. s. gr.	Eau pour 1000 gr. s. gr.	Fibrine pour 1000 gr. s. gr.	Eau pour 1000 gr. s. gr.	Fibrine pour 1000 gr. s. gr.	Eau pour 1000 gr. a. gr.	Nombre d'heures après gr.
—	—	—	—	—	—	—	—
1 . . .	3	787	0,081	782	0,19	793	4,30
2 . . .	1,37	773	0,11	764	0,65	765	5,00
3 . . .	1,79	784	0,187	761	1,0	782	5,45
4 . . .	1,43	789	0.033	783	0,331	784	5,40
5 . . .	2,52	800	0,11	774	1,0	786	7,45
6 . ; .	2,02	793	0,250	778	1,65	790	7,30

Tous les échantillons recueillis immédiatement après la défibrination sont restés liquides ; les échantillons recueillis plusieurs heures après la défibrination se sont pris en masse, sauf dans les expériences 1 et 4.

Certains sujets supportent mal l'opération, leur survie ne dépasse pas deux à trois heures et la fibrine peut ne pas se reformer sensiblement.

> *Société de Biologie*, 1907, p. 144, 308; *Comptes rendus Académie des sciences*, 4 mars 1907, p. 526, en collaboration avec CL. GAUTIER et A. MOREL; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1907, en collaboration avec CL. GAUTIER.

21. Hypothèse d'une action du poumon sur la fibrine. — Solubilité de la fibrine. — J'ai annoncé que la fibrine ne se forme pas et que le fibrinogène disparaît rapidement, lorsqu'on broie au mortier du tissu pulmonaire haché (25 à 30 gr.) avec du sang (50 gr.). J'ai rapproché ces faits d'une expérience de Pawlow. Ce physiologiste limite chez le chien la circulation au poumon ; le sang devient incoagulable.

Je crois nécessaire de faire des réserves. En effet, l'investigation histologique peut laisser échapper des fragments de fibrine dissimulés dans le tissu pulmonaire ; ce tissu pulmonaire congelé, réduit en poudre avec le broyeur de Kossel et pressé, donne un suc qui ne diminue pas la coagulabilité du sang ; des circulations artificielles à travers le poumon ne rendent pas le sang incoagulable.

La recherche chimique de la fibrine par épuisement du mélange poumon et

sang avec Na Fl à 1 pour 100 et Na Cl à 10 pour 100 peut manquer de netteté, puisque le poumon lui-même contient des globulines solubles dans Na Fl à 1 pour 100, coagulables à 56 degrés. J'ai comparé à ce propos la solubilité, pendant des temps égaux et aux mêmes températures (15 et 40 degrés), de fibrines provenant d'animaux variés, à des âges divers, et de fibrines provenant de territoires vasculaires différents. Par ordre décroissant de solubilité, je suis tenté de ranger les fibrines de cheval, de chien, d'oiseau (poule), de lapin, d'agneau, de mouton, de veau et de bœuf. La fibrine du sang de la veine porte nous a paru sensiblement plus soluble que la fibrine artérielle chez le chien. Pour obtenir une dissolution nette des fibrines les plus solubles, il faut laisser les échantillons en contact avec le dissolvant au moins douze heures à 15 degrés ou plusieurs heures à 40. La dissolution se complique d'une digestion comme l'a montré M. Dastre.

Société de Biologie, 1905, p. 705 et 851, en collaboration avec N. Kareff et A. Morel.

22. Dosage du fibrinogène. — On dose habituellement le fibrinogène en soumettant le plasma soit à l'action de la chaleur à 56 degrés, soit à l'action de certains sels (chlorure de sodium, sulfate d'ammonium), en concentration convenable. Le procédé de Reye consiste essentiellement à ajouter à 12 parties de plasma fluoré 30 parties d'eau distillée et 16 parties d'une solution saturée de sulfate d'ammonium.

Nous avons proposé l'emploi de l'acide acétique. On acidifie légèrement le plasma fluoré avec une solution diluée (1 centimètre cube d'une solution au dixième d'acide cristallisable pour 12 centimètres cubes de plasma). Les chiffres obtenus par ce procédé sont sensiblement égaux à ceux qu'on obtient par la chaleur ou par le procédé de Reye.

Société de Biologie, 1905, p. 657. En collaboration avec G. Péju et A. Morel.

23. Dosage de la fibrine. — Le dosage classique de la fibrine par battage a des inconvénients : il expose à des pertes par suite de l'emploi des balais, des tamis ou des nouets à laver; de plus, il est presque impossible à employer lorsque le sang coagule très lentement. Nous avons dosé la fibrine de caillot par un procédé nouveau. Ce procédé consiste essentiellement à recueillir le sang dans un tube d'une centrifuge et à laver le caillot, dans le tube même, avec de l'eau en renouvelant le liquide de lavage un grand nombre de fois au moyen de la centrifuge. Ce procédé réduit les pertes, permet de préparer la fibrine très vite et d'éviter l'autodigestion de cette substance.

Les exemples suivants fixent la précision de notre procédé :
Ex. 1 : Prise simultanée dans les carotides d'un chien.

	Carotide droite.	Carotide gauche.
	—	—
Teneur en fibrine de caillot pour 1.000 gr. de sang.	3 gr. 86	3 gr. 80

Ex. 2 : Prise simultanée dans les deux jugulaires d'un chien.

	Jugulaire droite.	Jugulaire gauche.
	—	—
Teneur en fibrine de caillot pour 1.000 gr. de sang.	3 gr. 56	3 gr. 58

Société de Biologie, 1906, p. 681. En collaboration avec N. Kareff et A. Morel.

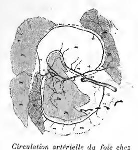
XXVI. — FONCTION URÉOPOIÉTIQUE DU FOIE

Il est démontré que le foie est le principal organe de l'élaboration de l'urée. Meissner; Cyon; Schroeder; Hahn, Massen, Nencki, Pawlow; Kaufmann. J'ai déterminé avec M. Dufourt les effets de l'anémie artérielle sur la fonction uréopoiétique de la cellule hépatique.

Mes expériences ont été faites sur le lapin et le chien, la plupart sur le chien. J'ai lié tantôt le tronc de l'artère hépatique peu après son émergence du tronc coeliaque, tantôt la gastro-duodénale, la pylorique et les branches terminales de l'artère hépatique en même temps que le tronc ; le tronc de l'artère une fois lié, celle-ci était saisie dans les mors d'une pince de Pean et un aide, tiraillant de temps à autre sur ce cordon directeur, faisait saillir les branches vasculaires sous le doigt de l'opérateur qui pouvait alors les isoler plus facilement et passer un fil sous chacune.

La ligature du tronc seul de l'artère hépatique a été faite sur quatre chiens ; l'un est mort au bout de 18 heures ; le second au bout de 22 heures ; le troisième a vécu 3 jours ; enfin un animal s'est rétabli complètement et était en parfaite santé lorsque je l'ai sacrifié le cinquième jour. Chez ce dernier j'ai constaté que la circulation artérielle se faisait très bien par les anastomoses. La même opération a été pratiquée sur deux lapins, dont l'un est mort en 32 heures avec des lésions de sphacèle du foie, et l'autre au bout de 5 jours (peut-être de péritonite) avec un foie paraissant sans altération. Dans certains cas, il peut donc suffire de lier le tronc de l'artère hépatique près de son origine pour entraîner l'arrêt de la circulation artérielle du foie ; dans d'autres cas, le sang revient dans l'organe par les autres branches du tronc cœliaque ; la différence tient sans doute au volume variable des branches anastomotiques et au nombre d'heures nécessaires pour que la poussée sanguine arrive à les dilater suffisamment.

Chez deux chiens, j'ai lié l'artère hépatique, ses branches terminales, la gastro-duodénale et la pylorique; l'un (chien 19), est mort au bout de 17 heures, l'autre au bout de 24 heures. A l'autopsie, le foie présentait des lésions internes, plus accentuées que celles du foie des animaux qui avaient succombé à la ligature de l'artère hépatique seule. Il y avait à la surface des taches noirâtres délimitant la base de cônes irréguliers du tissu hépatique; sur la coupe de ces régions le parenchyme était lie de vin, ramolli, pré sentant tous les caractères d'un tissu sphacélé. Un chien a survécu 8 jours à la ligature du tronc de l'artère hépatique et de la gastro-duodénale. L'autopsie révéla de la péritonite périhépatique; le foie ne paraissait pas altéré à l'œil nu, la circulation s'y faisait par l'artère hépatique qui n'avait pas été liée.



Circulation artérielle du foie chez le chien.

1, Aorte abdominale. 2, tronc cœliaque. 3, a. hépatique. 4, coronaire stomachique. 5, a. splénique. 6, gastro-duodénale. 7, gastro-epiploïque dr. 8, gastro epiploïque g. 9, pancreatico-duodénale. 10, mésentérique sup. E, estomac. F, foie. P, pancréas. R, rate.

J'ai pris pour critère de la fonction uréopoiétique le rapport de l'urée à l'azote total, dit coefficient azoturique. Ce rapport était déterminé avant l'opération, puis la vessie vidée avec soin, de manière à ce que l'urine recueillie fut bien celle secrétée après la ligature des artères. (Méthodes Boymond, Kjehldal.)

Dans tous les cas où la circulation artérielle a été interrrompue dans le foie, le coefficient variant chez nos sujets de 83 à 86 pour 100 a fortement baissé; nous avons même obtenu 55 pour 100. 53,37 pour 100, 46,27 pour 100. Le coefficient le plus bas a été celui d'un chien (19) qui présentait aussi les lésions du foie les plus accentuées, il était de 19,53 pour 100. Je conclus de ces faits que la formation de l'urée est singulièrement entravée par la suppression de l'afflux du sang artériel au foie, une partie de l'azote ne peut plus passer à l'état d'urée et est éliminée sous forme de sel ammoniacal. Mais jamais je n'ai vu l'urée disparaître, ce qui appuie l'opinion généralement admise que, si le foie est le foyer principal où se forme l'urée, les autres tissus sont aussi capables d'en fournir.

Une objection se présente à l'esprit. On peut supposer que l'abaissement du rapport azoturique est dû à la gravité du traumatisme qui entraîne la mort rapide des animaux. Mais, d'autres opérations plus graves encore et suivies d'une mort plus rapide, ne produisent pas le même trouble caractéristique de la composition de l'urine. Il en est ainsi de la ligature de la veine porte à laquelle les sujets ne résistent guère plus de quelques heures. J'ai fait cette opération sur trois chiens, tous trois sont morts dans la nuit qui a suivi, avec une congestion

interne de la rate et des intestins. Le rapport azoturique de la dernière urine émise, a baissé très légèrement une fois, a été plus élevé qu'avant la ligature dans les deux autres cas.

Il résulte de là, que la suppression de l'arrivée du sang porte dans le foie, tout en étant mortelle à bref délai, n'entrave pas le processus formateur de l'urée, parce qu'elle n'atteint pas d'emblée la vitalité de la cellule hépatique qui continue à fonctionner tant qu'elle reçoit du sang artériel. Peut-être y a-t-il lieu d'admettre aussi que la présence du sang oxygéné est indispensable à la production de l'urée aussi bien qu'au fonctionnement de la cellule. On sait que c'est là ce qui se passe pour la synthèse de l'acide urique. Cette synthèse de l'acide urique ne peut réussir dans les circulations artificielles à travers le rein que grâce à la présence des globules rouges du sang ; si on chasse l'oxygène par de l'oxyde de carbone, il ne se produit plus d'acide hippurique. *Schmiedeberg* et *Hoffmann*.

Archives de Physiologie, juillet 1898, 2 figures.

XXVII. — FONCTION ANTITOXIQUE DU FOIE

1. Crises tétaniques déterminées par l'ablation du foie chez la grenouille. — Les grenouilles qui ont subi l'extirpation totale ou presque totale du foie présentent des crises tétaniques comparables à celles qui sont déterminées par la strychnine. Ces crises peuvent apparaître dès le quatrième ou le cinquième jour de l'opération. Elles se manifestent, soit spontanément, soit lorsqu'on saisit les grenouilles ou lorsqu'on les lave. Brusquement, l'animal se raidit, pousse un cri et présente pendant deux ou trois minutes un tétanos typique. Après la crise, la grenouille peut se remettre pour un temps d'une façon en apparence parfaite ; d'autres fois, elle devient flasque et meurt. Les grenouilles chez lesquelles il ne reste aucune trace de foie ne paraissent pas pouvoir survivre un temps aussi long que celui qui est indiqué par Moleschott et Roger.

Depuis j'ai vu, avec Cl. Gautier, que les crises tétaniques en été peuvent apparaître 12 à 15 heures après l'ablation totale du foie.

Société de Biologie, 1906, p. 182. En collaboration avec Cl. Gautier et A. Morel.
Justification : Nolf, quelques mois après nos travaux sur la grenouille, a observé des convulsions chez des Poissons (Scylliums) auxquels il avait enlevé le foie. *Arch. intern. de Phys.*, 1906, 245.

2. Convulsions déterminées par la ligature des artères du foie chez le chien. — La ligature des artères du foie détermine fatalement des accidents convulsifs (et des modifications de la teneur en fibrine du sang).

Nos constatations ont été faites sur des chiens privés d'intestins. Aussitôt après l'ablation de cet organe on liait le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure. La survie est en général de quatre à six heures. Peu avant la mort surviennent des convulsions. Celles-ci se reproduisent souvent par accès et sont en général extrêmement intenses. Elles débutent par des secousses isolées puis se généralisent. Leur apparition dépend nettement de l'anémie artérielle du foie car elles ne se produisent jamais après l'ablation de l'intestin seul.

Nos constatations ont seulement une valeur confirmative. Les cliniciens ont observé des convulsions dans le cours des maladies de foie; quelques-uns même (Pinard, Bouffe de Saint-Blaise) incriminent, avec preuves à l'appui, le foie dans la production des accès éclamptiques. Hahn, Massen, Nencki, Pawlow (1892) ont observé parfois des convulsions chez les chiens auxquels ils avaient pratiqué la fistule d'Eck et soit lié l'artère hépatique, soit enlevé le foie. Denys et Stube (1893) ont provoqué des accès convulsifs en injectant chez le chien des acides dilués dans le canal cholédoque. Minkowski (1886) a vu se produire des convulsions chez les oiseaux privés de foie. Nous-mêmes avons observé des crises tétaniques absolument comparables à celles que produit la strychnine, chez les grenouilles auxquelles nous avions enlevé le foie

Société de Biologie, 1907, p. 429. En collaboration avec Cl. Gautier.

Si on pratique en plus l'exclusion du rein par ligature du pédicule vasculaire, les convulsions apparaissent plus tôt. Dans un de ces derniers cas elles ont apparu deux heures après l'opération et ont duré cinquante-cinq minutes.

Société de Biologie, 1907, p. 867. En collaboration avec Cl. Gautier et A. Policard.

XXVIII. — LÉSIONS RÉNALES

DÉTERMINÉES PAR L'ANÉMIE ET L'ABLATION DU FOIE

1. Anémie artérielle chez le chien. — La ligature du tronc cœliaque et de l'artère mésentérique supérieure, pratiquée chez le chien auquel on vient de faire subir l'extirpation de l'intestin, détermine en quelques heures des lésions rénales graves.

Les lésions ne frappent pas uniformément tous les tubes urinaires. Certains paraissent intacts; d'autres, au contraire, présentent des lésions d'intensité variable suivant les différents tubes. Mais il semble bien que dans chaque tube

urinaire les lésions soient de même degré. Les altérations sont strictement localisées au premier segment ou segment à bordure striée et à bâtonnets d'Heidenhain *(tubulus contortus)*. Les autres segments du tube urinaire (glomérules, segments grêles, segments intermédiaires de Schweigger-Seidel ne paraissent pas altérés. Les lésions consistent en une nécrose des éléments épithéliaux caractérisée par : l'homogénéisation du protoplasme ; la disparition de la bordure striée et des bâtonnets d'Heidenhain ; la déformation et le ratatinement du noyau avec transformation pycnotique ; l'émission de boules sarcodiques dans la lumière tubulaire.

Les lésions rénales dépendent de l'anémie artérielle du foie ; on ne les constate pas après la seule ablation de l'intestin.

Société de Biologie, 1907, p. 866. En collaboration avec Cl. Gautier et A. Policard.

2. Ablation du foie de la grenouille. — Dans un travail précédent nous avons démontré que l'anémie artérielle du foie détermine chez le chien des lésions rénales. Ce fait nous a engagé à rechercher les effets de l'ablation du foie sur le rein.

Nos premières expériences ont été faites sur la grenouille qui peut survivre plusieurs jours à l'ablation du foie.

L'ablation du foie détermine chez la grenouille des lésions rénales extrêmement nettes.

Les altérations cytologiques observées portent exclusivement sur le protoplasma et consistent essentiellement dans l'apparition de vacuoles et de grains, dans la région supra-nucléaire de la cellule. En aucun point on ne peut observer d'altérations de la bordure striée, ni d'encombrement de la lumière canaliculaire par des débris protoplasmiques ; les noyaux sont, comme chez les grenouilles normales en pleine activité, de forme très irrégulière, avec un beau nucléole acidophile.

Les altérations varient d'un tube urinaire à l'autre. A côté de tubes urinaires à peu près normaux, d'autres sont frappés au maximum. Par contre, dans un même tube il n'y a pas de variations de cellule à cellule ; toutes les cellules du segment à bordure striée sont touchées d'une façon identique.

Au point de vue de leur teneur en vacuoles et en grains, on peut distinguer les divers tubes urinaires en quatre types.

a) Dans les tubes normaux, on ne rencontre, sous la bordure striée, que quelques rares et fines vacuoles, à contenu non colorable par aucun réactif (vacuoles cristalloïdes de Gurwitsch, vacuoles plasmocrines de J. Renaut.

b) Dans d'autres tubes urinaires, le nombre des vacuoles est très considérable ; toute la région supra-nucléaire de la cellule paraît spongieuse. Les vacuoles immédiatement situées sous la bordure sont absolument vides. Au contraire, celles qui sont au voisinage du noyau contiennent en leur sein un grain qui prend très faiblement l'hématéine.

c) Dans d'autres tubes, toutes les vacuoles de la région supra-nucléaire contiennent des grains : ceux des vacuoles périnucléaires sont hématéiphiles ; ceux de la région infra-cuticulaire sont au contraire intensément éosinophiles. Aucun de ces grains ne présente la réaction des grains neutres.

d) Enfin, dans d'autres tubes, les altérations sont à leur maximum. La région supra-nucléaire est absolument bourrée de gros grains intensément éosinophiles. Les vacuoles claires, les grains hématéiphiles ne sont plus visibles. Le noyau est rejeté à la base extrême de la cellule, sans cependant sembler altéré.

Les lésions rénales existent, mais sont peu marquées quinze à vingt-quatre heures après l'ablation du foie; elles sont considérables quatre et cinq jours après l'opération. Des grenouilles ayant subi l'ablation d'un seul lobe du foie n'ont présenté aucune lésion rénale, même au bout de huit jours. Toutes les grenouilles qui ont subi l'ablation totale du foie ont présenté des accès convulsifs.

Dans toutes nos expériences nous avons respecté avec soin la veine cave; toutefois, dans un but de contrôle, nous avons cherché l'influence de la ligature de cette veine sur le rein. Deux grenouilles ayant subi la ligature de la veine cave ont été sacrifiées, l'une 5 jours après l'opération, l'autre 7 jours après. Aucune ne présentait de lésions rénales comparables à celle que détermine l'ablation du foie. Les seules modifications observées au niveau de certains tubes urinaires sont : la diminution de la hauteur de l'épithélium des segments à bordure striée, l'augmentation du diamètre do la lumière, la présence çà et là de boules sarcodiques ; en somme des lésions banales.

Société de Biologie, 1907, p. 987. En collaboration avec Cl. Gautier et A. Policard.

XXIX. — ROLE DE L'ÉPIPLOON

1. Accaparement et élimination des particules solides introduites dans la cavité abdominale. — L'épiploon accapare et élimine les particules solides introduites dans la cavité abdominale.

Observation. — Un chien de 7 kilogr. 235 reçoit en vue de la préparation du sérum hépatotoxique de Delezenne de la pulpe de foie de lapin dans le péritoine. Le foie du lapin est lavé au moyen d'une injection salée poussée à travers la veine porte, puis broyé sur une toile métallique. On injecte 40 grammes de foie le 20 novembre, 40 grammes le 22, 45 grammes le 27. L'animal est sacrifié par la saignée le 5 décembre. A l'autopsie on constate que l'épiploon est seul teinté en jaune et a accaparé, à l'exclusion de tout autre organe, le tissu hépatique injecté ; il n'y a pas d'adhérences. L'épiploon semble de plus avoir éliminé ou transformé la plus grande partie du foie accaparé.

L'accaparement des particules solides par l'épiploon a déjà été mis en évidence par Milian en 1899 et surtout par Ferdinand Heger en 1904. En 1898, Roger a le premier attiré l'attention sur le rôle défensif de cet organe dans l'infection microbienne. Nos observations n'ont donc de valeur qu'en raison du caractère schématique de la démonstration qu'elles fournissent.

Société de Biologie, 1905, p. 591. En collaboration avec M. PETITJEAN.

2. Transport à grande distance par les cellules rhagiocrines. — J. Renaut et Dubreuil ont démontré que les cellules rhagiocrines fixent et transportent les particules solides injectées dans le péritoine. Le fait suivant prouve que le transport peut se faire par des cellules rhagiocrines à de très grandes distances.

Un chien de 6 kilogr. 350 reçoit dans la cavité péritonéale des injections successives de foies de lapin, broyés jusqu'à porphyrisation. Le foie lavé par une injection de sérum physiologique dans la veine porte, passé au broyeur, puis broyé sur une toile métallique, donne une bouillie qui est injectée dans la cavité péritonéale. Le chien reçoit le 2 décembre 45 grammes, le 18 décembre 45 grammes, le 27 décembre 70 grammes, soit au total 160 grammes de pulpe hépatique. L'animal est sacrifié le 13 janvier. Pas d'ascite, aucune trace de péritonite, pas d'adhérences. La pulpe hépatique se retrouve sur toute la surface de la séreuse abdominale, mais le dépôt est particulièrement abondant sur l'épiploon. De plus, la pulpe a été transportée dans la cavité thoracique et se trouve incorporée aux feuillets séreux qui en forment les parois.

Le même feuillet médiastinal chargé et comme tigré de pulpe hépatique est enlevé sur l'animal qu'on vient de sacrifier, tendu sur la lame de verre et traité par le rouge neutre en solution faible dans le sérum isotonique, de façon à mettre en évidence les cellules rhagiocrines de tous les ordres. La réaction caractéristique est rapidement obtenue. On lave au sérum artificiel, on fixe par l'acide picrique et on monte directement dans le liquide d'Apathy picrique. La préparation est persistante et permet d'identifier les différentes espèces de cellules entrant dans la constitution de la membrane. Celle-ci est fenestrée par place, à la façon d'un épiploon, et parcourue par de nombreux vaisseaux. On peut alors reconnaître que les grains de pulpe hépatique, qui tranchent en noir sur le reste, sont inclus uniquement dans le cytoplasme des cellules connectives rhagiocrines. Celles-ci plus nombreuses au voisinage des vaisseaux et dans les franges vasculo-connectives de la membrane sont rondes, ou bourgeonnantes ou rameuses, ou présentent le type de cellules connectives jeunes.

Il est intéressant de noter qu'ici où il n'y a pas eu d'action irritative directe, mais seulement transfert lent des particules hépatiques, en grande majorité les cellules connectives rameuses ordinaires et en totalité les cellules endothéliales ne sont pas devenues rhagiocrines et ne participent pas au phagocytisme. Comme agent de transfert à grande distance et de phagocytisme intense, ce sont donc des cellules rhagiocrines, et elles seules, qui sont intervenues dans les phénomènes observés et doivent en être considérées comme les agents actifs. Ces éléments particuliers du tissu conjonctif peuvent donc saisir, emporter à d'immenses distances dans l'organisme des corps transformables et les y introduire pour les phagocyter à l'aise, ou les livrer dans le même but à leurs congénères rhagiocrines habitant le même tissu. Les leucocytes ordinaires nous ont semblé étrangers à cet ensemble d'opérations liquidatrices.

Société de Biologie, 1906, p. 129. En collaboration avec M. DUBREUIL.

XXX. — APPAREIL THYROIDIEN

L'appareil thyroïdien est constitué par des glandes et des glandules.

Les glandules parathyroïdes diffèrent radicalement des glandes thyroïdes. Les glandules sont formées de cordons cellulaires pleins, les glandes de vésicules. La destruction des parathyroïdes détermine des accidents aigus (tétanie ou paralysies) et la mort rapide ; l'ablation de la glande thyroïde, des accidents chroniques et des arrêts de développement.

La démonstration des propriétés physiologiques distinctes des glandules et des glandes a été donnée tout d'abord chez les Mammifères par Moussu en France, Vassale et Generali en Italie. La distinction cependant n'est pas admise par tous les physiologistes (Swale, Vincent et Jolly). Mes expériences sur les Oiseaux et la tortue viennent nettement à l'appui de l'opinion de Moussu, de Vassale et Generali.

1. Parathyroïdes des oiseaux. — Chez les Oiseaux l'ensemble de l'appareil thyroïdien est placé dans le thorax. Les glandes sont au nombre de deux, une de chaque côté de la trachée. Les glandules sont situées soit immédiatement au-dessous des glandes, soit à un demi ou un centimètre au-dessous ; généralement il en existe une de chaque côté, parfois deux.

L'ablation, au bistouri, des glandes et des glandules est extrêmement difficile par suite de la situation profonde de ces organes et des rapports étroits qu'ils ont avec les gros vaisseaux. J'ai préféré détruire sur place les glandes ou les glandules en les serrant entre les mors plats d'une longue pince effilée préalablement chauffée.

La cautérisation des seules glandules (parathyroïde) détermine chez l'Oiseau (coq, poule) des accidents aigus absolument comparables à ceux qui ont été signalés chez le chien et le lapin. On constate des paralysies, des contractures, des tremblements fibrillaires, des secousses musculaires, des tremblements généralisés, de la dyspnée, de la diarrhée, des vomissements, une soif intense, de l'hyperexcitabilité. L'animal présente au début une démarche très incertaine ataxique, puis ne tarde pas à rester étendu. La crête des coqs est par moments très congestionnée et violacée. Les accidents débutent six à dix heures après l'opération. La mort peut survenir très rapidement, quelques heures après le début des accidents, parfois vingt-quatre à trente-six heures seulement après l'intervention.

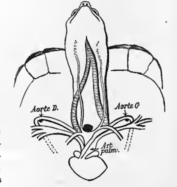
Tous les opérés ne meurent pas. J'ai observé un coq qui a présenté dès le lendemain de l'opération, pendant huit jours, des troubles très caractérisés (tremblements, contractures, paralysies, équilibre instable, démarche incertaine, soif vive, diarrhée, vomissements) et qui peu à peu s'est complètement rétabli. Quelques opérés survivent sans présenter le moindre trouble. Il est possible qu'il existe des glandules supplémentaires. D'autre part, dans bien des cas, on ne voit pas nettement les parathyroïdes, surtout lorsqu'il y a une hémorragie; une glandule peut facilement échapper à la cautérisation.

La destruction des parathyroïdes et des glandes, c'est-à-dire de l'ensemble de l'appareil thyroïdien, détermine les mêmes accidents que la seule parathyroïdectomie.

Société de Biologie, 1904, p. 11; *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1904, p. 53, t. CXXXVIII. Travaux en collaboration avec M. Jouty. Jouty, thèse de la Faculté de médecine de Lyon, 1904.

2. Parathyroïdes de la tortue. — Chez la tortue, les parathyroïdes sont au nombre de deux, une de chaque côté, à la base du cou. Elles sont situées loin de la glande thyroïde, très près et au-dessus du thymus, contre la crosse de l'aorte droite ou gauche, au niveau du point où le vaisseau s'infléchit en arrière. Les glandules ont une coloration jaune et une forme arrondie. Leurs dimensions sont très petites : chez une tortue dont la carapace a 15 centimètres de longueur, les parathyroïdes n'ont pas plus d'1 millimètre de diamètre.

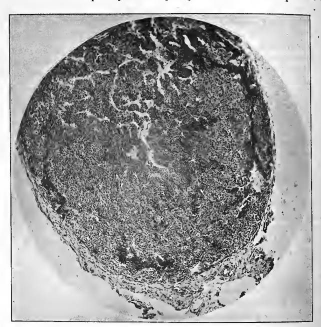
Sur des coupes colorées à l'hématéine et à l'éosine, après fixation par le liquide de *Bouin*, on observe une enveloppe conjonctive qui envoie dans l'intérieur de la masse des tractus fibreux. Ceux-ci séparent des cordons cellulaires pleins. Les cellules qui forment les cordons ont un protoplasme très finement granuleux et un noyau ovalaire ou légèrement déformé ; leurs limites sont peu nettes. Entre les cordons existent de nombreux capillaires sanguins. Les préparations ont été faites dans le laboratoire du professeur Renaut. MM. Renaut et Regaut estiment que les glandules de la tortue ont exactement la même structure que celles du chien.



Thyroïde et para de la tortue d'Afrique.

J'ai employé pour détruire les parathyroïdes chez la tortue le procédé que j'avais déjà utilisé avec succès chez les Oiseaux. Les glandules sont cautérisées avec une pince à mors très effilés.

Pour découvrir les parathyroïdes on pratique une incision de chaque côté du



Parathyroïdes de la tortue.

Photographie microscopique d'une coupe. [Phot. due à l'obligeance de MM. Lumière.]

cou et on attire avec un crochet mousse la crosse de l'aorte correspondante. Lorsque la glandule a été cautérisée, on suture la plaie. Toute l'opération peut être conduite sans la moindre hémorragie et sans lésion des tissus voisins. On évite facilement l'infection.

La destruction des deux glandules provoque des paralysies et la mort. Les

paralysies débutent toujours par le train antérieur. La durée de la survie paraît dépendre principalement de la température. Chez les tortues conservées au laboratoire à 12 — 18 degrés la mort survient du troisième au huitième jour.

La destruction d'une seule parathyroïde est sans effet. Il en est de même de l'ablation du corps thyroïde au moins chez les tortues âgées dont nous disposions.

Société de Biologie, 1904, p. 691. En collaboration avec N. Kareff. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1907.

3. Localisation de l'iode. — J'ai constaté que les parathyroïdes de la tortue diffèrent nettement des thyroïdes au point de vue chimique. La glande thyroïde contient beaucoup d'iode, les glandules ne contiennent pas ou très peu de cette substance. Ce résultat confirme un premier travail de comparaison entre les glandes et les glandules, entrepris, à mon instigation, sur d'autres espèces animales, par MM. Chenu et Morel. Chez le chien, les parathyroïdes ont quatre fois moins d'iode que les thyroïdes; tous les organes ont du reste de l'iode.

J'ai groupé dans le tableau suivant l'ensemble des résultats que j'ai obtenus avec M. Chenu concernant la localisation de l'iode chez la tortue. On remarquera que dans la carapace et le plastron l'iode est localisé dans la partie cornée, c'est-à-dire dans les écailles, fait qui vient à l'appui de l'opinion soutenue par M. Armand Gautier au sujet de la répartition de l'iode dans l'organisme animal.

Expériences	Organes	Poids à l'état frais	Poids à l'état sec	Teneur en iode en milligr.
8 tortues	8 thyroïdes	o gr. 345	»	0,145
—	16 parathyroïdes	o gr. 016	»	0,00 (1)
1 tortue	carapace et plastron	181 gr.	»	0,11
1 tortue	carapace et plastron	192 gr.	écailles 13 gr.	0,104
			parties osseuses 159 g.	0,0028
1 tortue	œufs	53 gr. 3	24 gr. 7	0,0028

(1) Moins de o milligr. 0025 s'il y a de l'iode.

Société de Biologie, 1904, p. 94; *Comptes rendus Académie des sciences*, 1904, t. 139, p. 157; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1907, 2 figures
Justification : Chenu et Morel, *Société de Biologie*, 1904, p. 680.

XXXI. — PHÉNOMÈNES ÉLECTRIQUES

PENDANT LA COAGULATION DU SANG ET DU LAIT

Un liquide se coagule; sa constitution physico-chimique est changée. Du fait de cette modification pourrait résulter une perturbation électrique entre le caillot apparu et le fluide restant. Y a-t-il production d'un phénomène électrique (variation de potentiel, création d'une force électro-motrice) pendant la coagulation du sang. Telle est la question que j'ai voulu étudier avec M. Chanoz. Une pareille recherche est difficile; elle exige une instrumentation délicate, nécessite une détermination préalable des causes d'erreur nombreuses rencontrées dans ces sortes d'expériences et demande enfin une critique serrée des résultats obtenus. Je résume ici brièvement les lignes principales de notre travail.

1. Coagulation du sang. — *Principe de la méthode employée.* — Deux électrodes convenables réunies à un appareil de mesure approprié plongent dans du sang frais oxalaté. On provoque la coagulation autour de l'une des électrodes. Des indications dans le temps de l'appareil de mesure on peut déduire l'intensité du phénomène cherché.

Vase contenant le sang. — Vase cylindrique en verre mince d'une contenance de 400 centimètres cubes environ. Une cloison verticale en liège paraffiné divise le vaisseau en deux parties égales que l'on remplit de sang. Au moment voulu on fait communiquer les deux liquides en enlevant l'opercule obturateur d'une ouverture circulaire creusée dans la paroi verticale. Chaque compartiment reçoit une électrode complètement immergée dans le liquide sangin.

Électrodes. — Nous avons employé deux sortes d'électrodes : 1° une paire d'électrodes impolarisables au Zn + SO^4 Zn de Paalzow-Bouty modifiées; 2° de grandes électrodes en platine roulées en spirale. Chaque électrode a deux faces actives; la surface de chacune de ces faces est de 25 centimètres carrés.

Appareils de mesure. — 1° *Galvanomètre :* à cause des déplacements du zéro, nous avons renoncé au galvanomètre Thomson-Carpentier. Nous avons fait usage finalement d'un galvanomètre balistique d'Arsonval-Nalder's. Les déviations étaient connues en observant directement sur une échelle translucide placée à un mètre environ de l'appareil le déplacement du spot réfléchi par le miroir concave du circuit mobile. Dans ces conditions le zéro ne s'est pas déplacé de plus de deux divisions en quelques heures. Un courant de un micro-ampère

produit une déviation permanente de 93 divisions de l'échelle. La résistance du galvanomètre était de 750 ohms. La résistance des électrodes en platine + sang, mesurée par la méthode de Kohlrausch, est de 300 à 400 ohms. La résistance totale du circuit pendant nos expériences est de l'ordre de 1 millier d'ohms. Par suite, une différence de potentiel de 1/1000e de volt dans ce circuit donne un déplacement du spot de 90 divisions environ.

2° *Électromètre capillaire.* — Le tube était poli par déplacement du mercure sous une différence de potentiel de 1/2 volt. Pour une différence de 1/1000e de volt le ménisque se déplaçait de 4 divisions du micromètre de la lunette. Dans nos expériences tous les fils de communication étaient parfaitement isolés.

Dans une première série d'expériences, nous constations des phénomènes électriques notables. L'étude des conditions nous a démontré que ces phénomènes étaient dus à d'autres causes que la coagulation. Les principales causes d'erreurs se rattachent : *a)* aux variations accidentelles de l'état électrique des électrodes en usage; *b)* à l'agitation du liquide, au déplacement des électrodes (phénomènes de Krouchkoll) ; *c)* à l'addition du sel de calcium qui provoque la coagulation (pile de concentration) ; *d)* aux variations thermiques inégales.

En rendant minima les causes d'erreur, en négligeant les perturbations de la moitié de la première minute qui suit l'introduction de la substance coagulante, nous n'avons jamais observé (même pendant plus d'une heure d'observation) de déplacement supérieur à 17 divisions pour le galvanomètre, à 1 division pour l'électromètre capillaire. Étant données les nombreuses causes d'erreur, nous ne pouvons dire actuellement si ces déplacements sont le fait d'un phénomène électrique lié à la coagulation. En tout cas, nous pouvons affirmer que si dans les conditions où nous nous plaçons, la coagulation du sang est accompagnée d'un phénomène électrique, ce phénomène est inférieur à 1/4000e de volt.

Société de Biologie, 1900, p. 396 ; 629 ; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, mai 1900 ; *Lyon médical*, 1900, p. 496.

2. Coagulation du lait. — *Conditions expérimentales.* — Elles sont à peu près les mêmes que dans nos expériences sur la coagulation du sang. Dans de pareilles recherches, les chances d'erreur augmentent avec la durée de l'expérience. Il y a donc intérêt à provoquer une coagulation rapide du lait. Vers 15 degrés, le lait n'est coagulé que lentement et très irrégulièrement par la présure (1 heure et plus). Au-dessus de 30 degrés, la coagulation a lieu en quelques minutes. Nous avons opéré vers 35 degrés environ. Dans ces conditions se présente une difficulté qui nécessite des précautions spéciales. Supposons le lait contenu dans notre vase à deux compartiments placé dans une enceinte à température différente. Un rayonnement s'établit entre le liquide et

l'enceinte; si les autres conditions sont les mêmes, ce rayonnement ne dépend que de la nature physique du lait. Quand le lait se coagule dans un compartiment, sa nature physique change. De ce fait résulte une dissymétrie dans le rayonnement des deux compartiments : la marche des thermomètres dans chaque case différera. (Dans une expérience, nous avons constaté une différence de degré de 1 degré en faveur de la case où se formait le caillot.) Les deux masses seront à des températures différentes; au niveau des électrodes plongées dans ces masses pourront prendre naissance des phénomènes thermo-électriques notables, d'où cause d'erreur. L'emploi d'une enceinte isolante contenant le vase à lait nous a permis de rendre négligeable cette perturbation. Un vase de grès placé dans une caisse en bois spacieuse et entourée d'une couche épaisse de sciure de bois. Un couvercle formé de ouate et de carton forme l'ouverture du vase. Ce dispositif est maintenu constamment dans une grande chambre étuve à température constante.

Marche de l'expérience. — Le vase à compartiments rempli de lait frais préalablement chauffé vers 38 à 40 degrés, est placé au milieu de la chambre-étuve. On agite le liquide de temps en temps. Quand la température est très voisine de la température de l'enceinte isolante, on place le vase à lait dans cette enceinte. On étudie la marche du thermomètre sensible placé dans le lait de chaque case. Quand la température est constante au dixième de degré près, les électrodes sont immergés dans le lait et réunies aux appareils de mesure installés hors de l'étuve. On conduit ensuite l'expérience comme dans le cas du sang, ajoutant la présure lorsque l'équilibre est établi. La durée de la coagulation (en général 8 à 20 minutes) est donnée par une expérience témoin.

Résultats. — Nous avons multiplié les expériences (15 environ), soit à 18, soit à 35 degrés, avec des doses diverses de présure (0,5 à 2 p. 100). Dans quelques cas, nous avons noté des variations électriques de l'ordre de 1/800 de volt environ. L'étude des conditions nous a prouvé que ces variations étaient liées à d'autres causes que la coagulation. Après élimination des causes d'erreur, nous n'avons jamais observé (soit avec l'électromètre, soit avec le galvanomètre) de phénomène supérieur à 1/3000 de volt. Dans quelques cas, nous n'avons pas observé de phénomènes de l'ordre de 1/10000 de volt.

Conclusion. — Etant donné les causes d'erreur rencontrées dans ces sortes de recherches, nous estimons qu'il est actuellement impossible d'affirmer que la coagulation du lait est accompagnée d'un phénomène électrique attribuable à l'action du lab ferment.

Société de Biologie, 1900, p. 496; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1900.
Justification : Résultats confirmés par MM. R. Dubois et A. Waller, *Société de Biologie*, 1903, 1148.

Notre opinion trouve une force nouvelle dans les faits suivants :

a) Dans quelques expériences faites avec la présure et le lait frais nous avons noté des déviations de sens inverse.

b) On constate parfois une déviation en ajoutant simplement de la présure à de l'eau pure.

Société de Biologie, 1900, p. 629.

XXXII. — PHÉNOMÈNE THERMIQUE

PENDANT LA COAGULATION DU LAIT

But du travail. — Je me suis proposé avec M. Chanoz : 1° de rechercher si la coagulation du lait est accompagnée d'un phénomène thermique notable; 2° de fixer la limite supérieure du phénomène.

Principe de la méthode. — Dans le lait on plonge un thermomètre sensible; on provoque la coagulation et on déduit le phénomène thermique des indications du thermomètre. Si l'on admet que la quantité de chaleur mise en jeu dépend seulement des états initial et final, l'élévation de température sera d'autant plus grande que la coagulation sera plus rapide. La coagulation était provoquée par de la présure. Pour hâter le phénomène nous avons toujours opéré au-dessus de 30 degrés; de plus le lait était additionné au préalable d'un peu de chlorure de calcium.

Dépositif expérimental. — Nos expériences ont été exécutées dans une grande chambre étuve. L'appareil contenant le lait était placé au milieu de la pièce. On ne pénétrait dans l'étuve qu'au moment propice. Nous n'avons jamais observé au milieu de la chambre de variations de la température de l'étuve supérieures à 0°50 pendant plusieurs heures.

Vase à coagulation et enceinte isolante. — Un vase en cristal mince de 10 centimètres de haut et 7 centimètres de diamètre est rempli de lait frais de vache additionné de quelques gouttes d'une solution de chlorure de calcium. Ce vase est fermé par un bouchon de liège paraffiné de 1 centimètre d'épaisseur environ. Trois ouvertures sont ménagées; dans l'une passe un thermomètre gradué en 1/10 de degré qui descend au centre de la masse liquide. Un petit entonnoir à robinet contenant une quantité connue de présure s'engage dans la deuxième ouverture. La troisième livre passage à la tige d'un agitateur formé d'une couronne circulaire en toile métallique. Ce système est abandonné à l'étuve pendant deux heures environ. Des agitations fréquemment renouvelées favorisent l'équilibre thermique entre le lait et l'étuve. Après ce laps de temps le vase à coagulation est introduit dans une enceinte isolante. Celle-ci est constituée par une caisse en bois de 10 litres environ qui renferme côte à côte deux vases cylindriques en grès; l'intervalle est rempli de sciure de bois. Chaque vase en grès reçoit deux vases concentriques en verre, séparés du grès et entre eux par du coton. Le dernier vase constitue l'enceinte immédiate où l'on introduit le récipient contenant le lait. L'enceinte isolante est maintenue constamment dans l'étuve et recouverte avec du coton et du carton.

Lecture des thermomètres. — Une lampe électrique constamment allumée est installée dans l'étuve. Une lunette viseur placée hors de l'étuve à 1 m. 20 environ du dispositif, est braquée à travers une petite ouverture pratiquée dans la fenêtre de la chambre. Les thermomètres sont

gradués en 1/10 de degré. Pour certaines positions du ménisque on peut apprécier le 1/50 de degré; toujours on apprécie très sûrement le 1/30 de degré.

Résultats et conclusion. — L'agitation du liquide amène une élévation rapide et persistante, d'une fraction de 1/10 de degré. Après une agitation prolongée, une nouvelle agitation est sans action. A partir de ce point la température se maintient constante sans agitation pendant au moins quinze minutes. A ce moment le robinet de l'entonnoir contenant la présure est ouvert; le mélange est opéré et l'expérimentateur sort de l'étuve. Pendant cette opération d'une durée de dix à quinze secondes, on observait une élévation de 2 à 6 centièmes de degré; puis on pointait toutes les minutes pendant dix à vingt minutes suivant le cas. On vérifiait ensuite que le lait était parfaitement caillé.

Nous avons constaté, dans ces conditions, que la coagulation du lait s'opérant vers 32 degrés sous l'action combinée de la présure et d'une petite quantité de chlorure de calcium ne s'accompagne pas d'un phénomène thermique appréciable. Le phénomène, s'il existe, est inférieur à 1/30 de degré centigrade.

Nos expériences ont été faites comparativement avec de la présure bouillie et de la présure fraîche. Il faut être prévenu que la présure en solution aqueuse s'altère très rapidement déjà à la température de 30 degrés, fait déjà mis en évidence par Camus et Gley en 1897.

Société de Biologie, 1900, p. 451; *Lyon médical*, 1900, p. 66; *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, juillet 1900.

XXXIII. — FERMENTATIONS MICROBIENNES

1. Quelques actions chimiques des microbes pathogènes. — Nos recherches ont porté : 1° sur la fermentation du sucre; 2° sur la dénitrification des nitrates alcalins; 3° sur la réduction des pigments de l'organisme (bile et sang).

Les microbes étudiés ont été : le *staphylococcus aureus;* le *bacillus coli communis;* le bacille d'Eberth; le bacille du tétanos; le choléra (Hambourg et Massaouah); le *streptococcus pyogenes;* le bacille de Lœffler.....

D'une manière générale, la plupart des microbes pathogènes étudiés par nous ont un pouvoir fermentatif des plus médiocres. De plus, les microbes les plus différents ont des propriétés fermentatives très voisines, ne se distinguant presque pas l'une de l'autre. La destruction de l'hémoglobine aboutit à l'hématine qui est inaltérable.

Archives de Physiologie, avril 1898. En collaboration avec L. Hugounenq.

2. Action dénitrifiante du bacille d'Eberth. — Le colibacille et le bacille typhique dégagent tous deux l'azote des nitrates alcalins. Ce sont tous deux des ferments dénitrifiants.

En renversant sur le mercure un tube plein de bouillon additionné de nitrate de potasse (ou de soude) à 1 pour 100 préalablement stérilisé, puis ensemencé, soit avec le colibacille, soit avec le bacille d'Eberth, on constate, en maintenant l'appareil à l'étuve vers 35 degrés, un dégagement gazeux qui, au bout de quelques heures, peut atteindre plusieurs centimètres cubes. Le gaz dégagé est de l'azote.

M. Grimbert a opposé successivement trois objections à notre interprétation des résultats de cette expérience :

La première concerne la rigueur de notre technique ; la seconde les espèces microbiennes utilisées pour nos expériences ; la dernière l'influence du milieu sur le procès fermentatif.

a) Notre technique offre toutes garanties. Dans un grand nombre d'expériences les cultures d'Eberth ayant donné un dégagement gazeux en milieu nitraté ont été examinées au sortir du tube d'essai. Toujours ces cultures ont été reconnues absolument pures ;

b) Pour ne pas être exposés au reproche que nos résultats pourraient s'interpréter par ce fait qu'il s'agirait d'une variété particulière, nous avons utilisé dans nos expériences de contrôle un très grand nombre de microbes de provenance très différentes et soigneusement caractérisés, et porté principalement notre attention sur l'Eberth qui constitue une espèce plus fixe que le coli ;

c) Le milieu de culture que nous avons employé était du bouillon de veau additionné de 20 p. 1000 de peptone Moiroud et d'une petite quantité de cendres d'urine. Le bouillon était ensuite additionné de nitrate de potasse, de nitrate de soude, puis stérilisé. La concentration la plus favorable à une action énergique du microbe est voisine de 1,5 p. 100 de liquide. Lorsqu'on emploie, au lieu de bouillon, une solution peptonée à 1 p. 100, le microbe ne pousse pas et la fermentation ne se produit que si l'ensemencement a été fait très largement avec une culture développée en bouillon. En raison de la complexité du milieu, M. Grimbert avait objecté que nous n'étions pas autorisé à conclure que le dégagement gazeux provenait réellement des nitrates. Or nous avons montré que le bacille d'Eberth, en présence du bouillon, ne donne pas de gaz même après un séjour de plusieurs semaines à l'étuve. L'azote dégagé provient donc des nitrates. On pouvait, il est vrai, supposer que l'action du microorganisme est limitée à la transformation des nitrates en nitrites, et que les nitrites dégagent leur azote simplement sous l'influence de produits de déchets amidés de la culture. Nous avons pu nous convaincre que l'azote est dégagé sous l'influence directe des microbes sur les nitrates ou les nitrites. Si, en effet, on filtre au Chamberland une culture d'Eberth sur bouillon en plein développement et si on introduit avec les précautions nécessaires une abondante quantité de cette culture filtrée sur le mercure dans un tube plein de nitrite ou de nitrates, en solution convenable, il ne se produit aucun dégagement d'azote.

Société de Biologie, 1897, p. 198 ; 1898, p. 657, 835 ; *Archives de Physiologie*, octobre 1898 ; *Lyon médical*, 1897, p. 227. En collaboration avec L. Hugounenq.

3. Cultures en milieu chimique défini. — Arnaud et Charrin, Ouchinsky ont essayé d'établir que certains microbes, en vivant dans des milieux à l'origine dépourvus de substances albuminoïdes, provoquent dans ces

milieux l'apparition de corps actifs qui offrent le caractère des albuminoïdes.

Ouchinsky a donné la formule suivante :

Eau	1000 grammes.
Glycérine	45 —
Chloruré de sodium	7 —
Lactate d'ammoniaque	10 —
Chlorurure de calcium	0 gr. 1
Sulfate de magnésie	0 gr. 2
Biphosphate de potasse	2 grammes.
Acide urique	0 gr. 02
Urée	5 grammes.
Sucre de canne	5 —

L'auteur aurait cultivé avec succès dans ce liquide un grand nombre de microbes et spécialement ceux de la diphtérie et du choléra.

Toutefois, nous avons constaté que ce liquide, même quand il est additionné de peptone, n'est pas un milieu de culture du bacille de Lœffler, tout en étant cependant un milieu favorable pour un grand nombre de microbes. Le microbe du choléra y pousse également très mal.

Société de Biologie, 1896, p. 601. En collaboration avec L. Hugounenq.

XXXIV. — OSTÉOMALACIE

Chienne de deux ans environ. Opérée de la fistule biliaire : excision du cholédoque sur une longueur de 2 centimètres environ entre deux ligatures; abouchement de la vésicule à la peau. Morte dix mois après l'opération. Les sept derniers mois, les voies biliaires étaient infectées; la bile s'écoulait trouble. Les trois derniers mois, symptômes nets de l'ostéomalacie. L'animal ne pouvait ni marcher ni se tenir debout. A l'autopsie, les os se coupent facilement. Examen microscopique : espaces agrandis, lamelles minces; une substance hyaline rouge légèrement fibrillaire remplace en partie ce qui était calcaire.

(Observ. communiquée à M. Adenot.)

XXXV. — PSEUDO-TUBERCULOSE CHEZ LE COBAYE

Cas de pseudo-tuberculose chez le cobaye; lésions caséeuses des ganglions et des poumons, semis de granulations dans le foie et la rate, dues à des cocci. Au microscope, cellules et leucocytes, pas de cellules géantes.

In Arloing : *Leçons sur la tuberculose*, publiées par J. Courmont, p. 212.

XXXVI

Revues et analyses. — *Comptes rendus des Congrès de Physiologie de Bâle et de Berne*; *Lyon médical* 1899, 208; 1895, 285; *Bulletin du Lyon médical*, 1889, 247; Analyse des travaux étrangers dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*.

Observations cliniques. — Un cas de syphilis pigmentaire. Observation du service de M. Cordier (*Annales de dermatologie*, 1887); Néphrite congestive aiguë (*Lyon médical*, 1887); Énorme calcul du cholédoque, observation du service de M. Colrat (*Soc. sc. médicales*, 1889); Sarcome du rein, service du professeur Poncet (*Soc. sciences médicales*, 1890); Tumeur kystique du corps thyroïde, service du professeur Ollier (*Soc. sc. médicales*, 1890); Abcès sous-phrénique, service de M. Teissier (*Soc. sc. médicales*, 1890); Rupture de l'artère fémorale, service du professeur Poncet (*Soc. sc. médicales*, 1891); Kyste du sinus maxillaire, service de M. Chandelux (*Province médicale*, 1892).

TABLE DES MATIÈRES

Les crochets indiquent simplement le renvoi à des pages situées hors de la succession régulière.

Lyon. — Imprimerie A. Rey et Cie, 4, rue Gentil. — 46160